

Ovardynamik und endokrine Veränderungen
bei Kühen nach GnRH- und Prostaglandingabe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Sabrina Röskes

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie
der Groß- und Kleintiere mit tierärztlicher Ambulanz
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. A. Wehrend

Ovardynamik und endokrine Veränderungen
bei Kühen nach GnRH- und Prostaglandingabe

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Sabrina Röskes
Tierärztin aus Mönchengladbach

Gießen 2012

Mit der Genehmigung der Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. M. Kramer

Gutachter: 1. Gutachter: Prof. Dr. A. Wehrend

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Doll

Tag der Disputation: 25.01.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Literatur	6
2.1	Einsatzgebiete von GnRH beim Rind.....	6
2.1.1	Einsatz von GnRH-Analoga nach der Kalbung	6
2.1.2	Behandlung pathologischer Zustände des Ovars	7
2.1.3	Anöstrie.....	8
2.1.4	Brunstsynchronisation.....	8
2.1.5	Einsatz von GnRH-Analoga vor oder zum Zeitpunkt der Besamung	9
2.1.6	Einsatz von GnRH-Analoga in der Frühträchtigkeit.....	9
2.1.7	Resynchronisation nichtträchtiger Kühe.....	11
2.1.8	Wirkungen der Langzeitapplikation von GnRH	11
2.1.9	Weitere Einsatzgebiete	13
2.2	Wirkung von GnRH beim Rind	13
2.2.1	Beeinflussung der LH-Konzentration	14
2.2.2	Beeinflussung der FSH-Konzentration.....	16
2.2.3	Beeinflussung der Progesteronkonzentration	16
2.2.4	Beeinflussung der Follikelwellen	18
2.3	Einsatzgebiete von PGF_{2α} beim Rind.....	18
2.3.1	Brunstsynchronisation.....	18
2.3.2	Behandlung pathologischer Zustände.....	20
2.3.3	Abortinduktion und Geburtseinleitung	21
2.3.4	Weitere Einsatzgebiete	22
2.4	Wirkung von PGF_{2α} beim Rind	23
2.4.1	Induktion der Luteolyse.....	24
2.4.2	Ablauf der Luteolyse	24
2.4.3	Beeinflussung der Progesteronkonzentration	26

2.5	Kombinierter Einsatz von GnRH-Analoga und PGF_{2α} beim Rind	27
2.5.1	Das OvSynch-Programm	27
2.5.2	Modifikationen des OvSynch-Programmes	29
2.5.3	Weitere Brunstsynchronisationsprogramme, die den Einsatz von GnRH und PGF _{2α} erfordern	30
2.5.4	Zeitgleiche Applikation von GnRH und PGF _{2α}	31
3	Material und Methoden	34
3.1	Versuchstiere	34
3.2	Material	34
3.3	Versuchsaufbau und Durchführung	34
3.4	Sonographische Untersuchung der Ovarien	35
3.5	Blutprobenentnahme	37
3.6	Aufarbeitung der Blutproben	37
3.7	Endokrinologische Untersuchung	37
3.7.1	Progesteronbestimmung	37
3.7.2	Östradiol-17β-Bestimmung	38
3.8	Statistische Auswertung	39
3.9	Fragestellung	41
4	Ergebnisse	42
4.1	Zykluslänge	42
4.2	Nachweis des Corpus luteum	44
4.3	Follikelwellen	52
4.4	Entwicklung der Follikel bis zum siebten Zyklustag	53
4.5	Entwicklung der Follikel bei unbeeinflusster Ovulation	57
4.6	Entwicklung der Follikel nach Hormongabe	59
4.7	Lokalisation der Ovulation	64
4.8	Endokrinologische Parameter	65
4.8.1	Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag	65

Inhaltsverzeichnis

4.8.2	Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag	66
4.8.3	Progesteronkonzentration nach der Hormongabe	68
4.8.4	Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormongabe	70
4.9	Vergleich der Östradiol-17β-Konzentration bei unterschiedlichen Ovulationszeitpunkten nach der Hormongabe	72
5	Diskussion	75
5.1	Diskussion der Fragestellung	75
5.2	Diskussion der Methode	75
5.3	Diskussion der Literatur	78
5.4	Zyklusparameter	84
5.4.1	Zykluslänge	84
5.4.2	Corpus luteum	88
5.4.3	Follikelentwicklung während des Zyklus	90
5.4.4	Follikelentwicklung vor der Ovulation	93
5.5	Endokrinologische Parameter	95
5.5.1	Progesteron	95
5.5.2	Östradiol-17 β	96
5.6	Schlussbetrachtung	100
6	Zusammenfassung	102
7	Summary	105
8	Anhang	108
8.1	Material und Methoden	108
8.1.1	Tierdaten	108
8.1.2	Verwendete Materialien	108
8.2	Definitionen	109
8.3	Einzelergebnisse	109
8.3.1	Zykluslängen	109
8.3.2	Entwicklung der Follikelwellen	114

Inhaltsverzeichnis

8.3.3	Endokrinologische Parameter	118
8.3.3.1	Progesteronkonzentration	118
8.3.3.2	Östradiol-17 β -Konzentration	121
9	Literaturverzeichnis	124
	Danksagung	144

1 Einleitung

In den immer größer werdenden Milchkuhbetrieben bleibt für eine ausreichende Brunstbeobachtung oft keine Zeit. Dadurch verlängert sich die Zwischenkalbezeit ungewollt. Diesem Problem wird seit den 1970er Jahren mit dem Einsatz von Hormonpräparaten in Form von Brunstsynchronisationsprogrammen entgegengewirkt (GRUNERT, 1982a). Besonders weit verbreitet ist das OvSynch-Programm von PURSLEY et al. (1995), durch welches auch in größeren Herden Kühe termingerecht besamt werden können. In einigen Variationen dieses Programmes wird der zeitgleiche Einsatz von GnRH- und PGF_{2α}-Analoge vorgeschlagen (PETERS & PURSLEY, 2003). Die Angaben zum Synchronisationserfolg differieren und scheinen stark vom Zyklusstand der Tiere abhängig zu sein. Nach dieser simultanen Behandlung haben diverse Autoren verkürzte Brunstzyklen beschrieben (RANTALA et al., 2009a; TAPONEN et al., 2003; PETERS & PURSLEY, 2003). Zum Behandlungserfolg von Ovarialzysten und Azyklie mit einer gleichzeitig erfolgenden Injektion von GnRH und PGF_{2α} existieren ebenfalls Untersuchungen (LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR, 2002; THUMANN, 2011; DREWS, 2006).

Da es jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Untersuchungen gibt, die die genauen Veränderungen im Zyklus des Rindes nach einer gleichzeitigen Injektion von GnRH und PGF_{2α} beschreiben, bleibt das Einsatzgebiet dieses Verfahrens eingeschränkt. Ziel der durchgeführten Untersuchungen war es daher, die Entwicklung der Funktionsgebilde auf den Ovarien nach einer simultanen Gabe von GnRH und PGF_{2α} darzustellen und zu beschreiben.

2 Literatur

2.1 Einsatzgebiete von GnRH beim Rind

Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) werden beim Hausrind zu verschiedenen Zeitpunkten des Sexualzyklus und mit unterschiedlichen Indikationen eingesetzt.

2.1.1 Einsatz von GnRH-Analoga nach der Kalbung

Ein dominanter Follikel der ersten Follikelwelle hat sich etwa am elften Tag nach dem Partus entwickelt. Bei säugenden Mutterkühen ovuliert dieser in den meisten Fällen im Gegensatz zu Milchkühen nicht. Die Ovulationsrate kann durch GnRH-Analoga signifikant erhöht werden, vor allem durch eine Injektion während der Anbildungsphase des dominanten Follikels, in der dieser noch an Größe zunimmt (CROWE et al., 1993). Etwa 30 % der Kühe, welche am 14. Tag post partum ein GnRH-Analogon erhalten, ovulieren. Bei allen Tieren, die ovulieren, lässt sich vor der Behandlung ein Follikel darstellen, der größer als 10 mm ist (GÜMEN & SEGUIN, 2003). Um die Zyklusaktivität postpartal anöstrischer Kühe anzuregen, bietet sich die Injektion von GnRH am 15. Tag post partum an. Diese sollte jedoch von einer PGF_{2α}-Applikation am 24. Tag gefolgt werden, um das Auftreten von Pyometren zu verhindern, die in der lutealen Phase des Zyklus leichter entstehen können (ETHERINGTON et al., 1984).

Auch viele andere Organe und Gewebe des Reproduktionstraktes weisen Rezeptoren für GnRH auf, so etwa die glatten Muskelzellen des Uterus. Diese reagieren nur während der Follikelphase des Zyklus mit Kontraktionen auf die Gabe von GnRH, wodurch die Selbstreinigung des Uterus angeregt wird (MANERA et al., 2009). Auch ein Deslorelinimplantat, welches innerhalb von zwölf bis 46 Stunden post partum eingesetzt wird, führt durch eine Erhöhung des Uterustonus zu einer beschleunigten Involution. Jedoch entwickeln sich durch die Wirkung des Implantates keine Follikel über einen Durchmesser von 5 mm hinaus, sodass die Kühe anöstrisch bleiben (SILVESTRE et al., 2009b). Um zu überprüfen, ob sich eine Injektion von GnRH positiv auf die Involutionvorgänge des Uterus auswirkt, injizierte SEIDEL (2007) am ersten, siebten oder zehnten Tag post partum GnRH bei Kühen, die vorherichtlich eine komplikationsbehaftete Geburt hatten und verglich sie mit solchen nach Eutokie. Die Reduktion des durch eine vaginale Untersuchung darstellbaren

Zervixdurchmessers vom ersten bis zum siebten Tag post partum liegt bei 44,3 % in der unbehandelten Kontrollgruppe mit Eutokie, dem gegenüber stehen 58,9 % in der eutokischen Gruppe mit GnRH-Applikation am ersten Tag post partum. Nach einer Schweregeburt bewirkt auch eine Injektion am siebten Tag eine Verbesserung. Es lässt sich nachweisen, dass Kühe, unabhängig vom Schweregrad der Geburt, eine verbesserte Zervixinvolution aufweisen, wenn sie post partum GnRH erhalten. Auch die Rückbildung des Uterus ist in der eutokischen Gruppe mit einer Injektion am ersten Tag post partum gegenüber der Kontrollgruppe verbessert. Bei Tieren mit Dystokie gibt es keinen Einfluss einer GnRH-Gabe auf die Uterusinvolution, welche insgesamt langsamer verläuft als bei Kühen nach Normalgeburt. Eine durch die GnRH-Injektion angeregte Follikelentwicklung, nachweisbar durch eine erhöhte Östradiol-17 β -Konzentration, kann bei einigen Tieren schon nach einer Injektion am ersten Tag festgestellt werden. Wieder weisen eutokische Tiere höhere Werte auf als Kühe mit Dystokie.

2.1.2 Behandlung pathologischer Zustände des Ovars

Ovarialzysten sind definiert als ehemalige Graaf'sche Follikel mit abgestorbener Eizelle, die auf dem Ovar persistieren (GRUNERT, 1982b). Infolge einer GnRH-Gabe sind die zystischen Strukturen nach neun Tagen palpierbar verkleinert. In einer Studie von KESLER et al. (1978) wurden Östrussympptome oder eine stille Brunst bei fünf von sieben zystischen Kühen zwei Tagen nach einer GnRH-Gabe, bei den anderen Kühen innerhalb von sechs bis neun Tagen beobachtet. Werden Kühe mit Ovarialzysten mit dem OvSynch-Programm behandelt, so bringt die erste GnRH-Gabe die Zysten zur Ovulation oder Luteinisierung. Schon vor der zweiten GnRH-Gabe am neunten Behandlungstag werden manche Kühe brünstig und können mit vergleichbarem Erfolg wie Kühe ohne Zysten besamt werden (BARTOLOME et al., 2000). In einer von AMBROSE et al. (2004) durchgeführten Untersuchung wird bei allen Kühen nach der ersten GnRH-Gabe im Rahmen des OvSynch-Programmes die Anbildung einer neuen Follikelwelle beobachtet. Bei einigen Kühen kommt es außerdem zu einer Luteinisierung der Zyste nach der GnRH-Applikation. Bei etwa 50 % der Kühe ovuliert ein anderer als der zystische Follikel nach der zweiten GnRH-Gabe, bei 41 % dieser Tiere kann später eine Trächtigkeit festgestellt werden.

2.1.3 Anöstrie

Nach der Kalbung kann es bei Milchkühen aufgrund einer negativen Energiebilanz zur Azyklie oder Anaphrodisie kommen. Mutterkühe hingegen weisen oftmals einen durch den häufigen Saugreiz des Kalbes verursachten Laktationsanöstrus auf (GRUNERT, 1982e). Bei azyklischen Kühen erfolgt nach einer GnRH-Gabe die Bildung eines Corpus luteum, sodass die Ovulation eines nicht voll ausgereiften Follikels nicht ausgeschlossen ist. Bei mittelgroßen Follikeln einer Welle kommt es jedoch zur Follikelatresie (TWAGIRAMUNGU et al., 1994).

2.1.4 Brunstsynchronisation

GnRH-Analoga werden im großen Rahmen zur Brunstinduktion sowie Brunstsynchronisation bei Rindern unterschiedlichen Alters und verschiedener Nutzungsrichtung eingesetzt. Sie ersetzen oder ergänzen Prostaglandinpräparate, die schon seit den 1970er Jahren zu diesem Zweck verwendet werden (GRUNERT, 1982a). Durch die Entwicklung des OvSynch-Programmes durch PURSLEY et al. (1995), auf welches in Kapitel 2.5 ausführlicher eingegangen wird, können zur Besamung vorgesehene Rinder in großen Beständen effizient synchronisiert und arbeitssparend besamt werden. Erfolgt eine GnRH-Applikation zu einem unbekannten Zeitpunkt des Zyklus, so kommt es bei etwa 40 bis 50 % der Kühe zu einer Ovulation (SALDARRIAGA et al., 2007; KIM et al., 2005). Wird die Behandlung mit GnRH am fünften Tag des Zyklus vorgenommen, so ovuliert bei allen Kühen der dominante Follikel (RAJAMAHENDRAN et al., 1998). Wie RANTALA et al. (2009b) zeigen, ovulieren Färsen etwa 26 bis 29 Stunden nach der GnRH-Applikation. Bei Kühen, die nach der GnRH-Applikation nicht ovulieren, kommt es zur Follikelatresie. Eine neue Follikelwelle entsteht zwei bis vier Tage nach der Injektion. Insgesamt 60 % der Kühe zeigen die Anbildung einer neuen Follikelwelle ein bis vier Tage nach der GnRH-Gabe, innerhalb von sieben Tagen sind es 95 % der Tiere (SALDARRIAGA et al., 2007; KIM et al., 2005). Befinden sich Kühe zwischen dem fünften und neunten Zyklustag, so ovulieren 96 % von ihnen nach einer einmaligen GnRH-Gabe, jedoch zeigen nur 23 % der Tiere, die sich zwischen dem ersten und vierten Zyklustag befinden, einen Eisprung. Kühe, die sich zwischen dem zehnten und 16. Tag des Zyklus befinden, ovulieren zu 54 % (VASCONCELOS et al., 1999). Nach der Gabe von GnRH in der späten lutealen Phase ist die Rate der spontanen Östren in den folgenden sechs Tagen reduziert (TWAGIRAMUNGU et al., 1992).

2.1.5 Einsatz von GnRH-Analoga vor oder zum Zeitpunkt der Besamung

Mit einer GnRH-Injektion zu Beginn der Östrussympptome kann eine verzögerte Ovulation verhindert werden. In einer Studie von KAIM et al. (2003) mit 46 Tieren werden Milchkühe zu Beginn der Sprungduldung mit GnRH behandelt. Alle behandelten Tiere ovulieren innerhalb von 30 Stunden nach Beginn des Östrus, 24 % der Kontrolltiere ovulieren später. Durch den frühen Zeitpunkt der Behandlung wird der endogene LH-Peak verstärkt, bei einer Injektion zum späteren Besamungszeitpunkt wird hingegen ein zweiter LH-Peak induziert (KAIM et al., 2003). Um eine Ovulation des Graaf'schen Follikels nach der instrumentellen Besamung sicherzustellen, kann GnRH kurz vor der Insemination verabreicht werden. Durch diese Behandlung können Besamungserfolge um bis zu 13 % gesteigert werden (KERI et al., 1985). Die Injektion von 10 µg eines GnRH-Analogons zum Zeitpunkt der Besamung oder bis zu sechs Stunden vor der Insemination bewirkt eine erhöhte Trächtigkeitsrate, da die Zeitspanne zwischen Insemination und Ovulation verkürzt wird (MOLLER & FIELDEN, 1981). Durch die Erhöhung der Dosis auf 20 µg zum Besamungszeitpunkt kann die Trächtigkeitsrate von wiederholt umrindernden Kühen im Vergleich zu Kontrolltieren um 39 % erhöht werden (KHARCHE & SRIVASTAVA, 2007).

Die Ergebnisse des Einsatzes von GnRH zum Besamungszeitpunkt sind jedoch nicht einheitlich. In einem Versuch mit Färsen von Fleischrassen, die synchronisiert und zwölf bis 18 Stunden nach der Duldung besamt und zeitgleich mit GnRH behandelt werden, können keine positiven Auswirkungen auf die Trächtigkeitsrate oder die Progesteronkonzentration im Blut nachgewiesen werden. Die Progesteronwerte bis zum 18. Tag nach der Besamung sind im Vergleich zu Kontrolltieren sogar verringert (PERRY & PERRY, 2009). Jedoch kann die Senkung der Rate des embryonalen Fruchttodes mit Injektionen von GnRH-Analoga am Tag der Besamung sowohl bei Kühen, die zum ersten Mal nach der Kalbung besamt werden, als auch bei wiederholt erfolglos besamten Tieren erreicht werden (STEVENSON et al., 1993).

2.1.6 Einsatz von GnRH-Analoga in der Frühträchtigkeit

Um einer Resorption durch mangelnde Interferon tau-Synthese des Embryos und einer dadurch nicht ausreichenden Progesteronkonzentration vorzubeugen, wird GnRH elf bis 14 Tage nach der Besamung eingesetzt. Auf diese Weise werden große Follikel einer Follikelwelle zur Ovulation oder Luteinisierung gebracht, um

durch die entstehenden Corpora lutea accessoria die Progesteronkonzentration anzuheben. Durch diesen Effekt wird gleichzeitig ein Anstieg der Östrogenkonzentration verhindert, wodurch es nicht zu einer Hochregulation der Oxytozinrezeptoren kommen kann, sodass die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese zusätzlich gebremst wird (PETERS et al., 2000). Allerdings bestätigen nur wenige Untersuchungen die praktische Relevanz dieses Effekts, so etwa FRANCO et al. (2006b). Eine Injektion am 14. Tag post inseminationem erhöht die Trächtigkeitsrate sowohl in den Sommer- also auch in den Wintermonaten, reduziert sie jedoch bei akutem Hitzestress. Die Ergebnisse diverser Studien deuten jedoch darauf hin, dass es keine erhöhte Trächtigkeitsrate für behandelte Tier im Vergleich zu Kontrolltieren gibt. Eine GnRH-Gabe fünf Tage nach der Besamung beeinflusst die Trächtigkeitsrate bei laktierenden Holsteinkühen nicht. Jedoch entsteht ein Corpus luteum accessorium, sodass die Progesteronkonzentration am 13. Tag über der von Kontrolltieren liegt (HOWARD et al., 2006). Auch Behandlungen am vierten Tag nach der Besamung (STERRY et al., 2009), fünften oder 15. Tag (BARTOLOME et al., 2005b), elften Tag (FRANCO et al., 2006a) oder zwölften Tag (SZENCI et al., 2006) erhöhen die Trächtigkeitsrate nicht, in einigen Studien (STERRY et al., 2006; BARTOLOME et al., 2005b) liegt die Trächtigkeitsrate in der Behandlungsgruppe sogar unter der der Kontrolltiere.

STERRY et al. (2009) fanden heraus, dass Kühe, die vier Tage nach der Besamung mit GnRH behandelt werden, deshalb keine erhöhte Trächtigkeitsrate aufweisen, da zu diesem Zeitpunkt selten Follikel mit mehr als 10 mm Durchmesser vorhanden sind, die ovulieren oder luteinisieren können. Allerdings ist die Trächtigkeitsrate höher, wenn die Kühe dennoch nach der GnRH-Gabe ovulieren und sich so ein Corpus luteum accessorium bildet. Eine GnRH-Gabe am zwölften Tag nach der Besamung erhöht die Anzahl der Kühe mit einem zusätzlichen Corpus luteum laut LOPEZ-GATIUS et al. (2006) um den Faktor 3,7. Die Progesteronkonzentration an Tag 13 beziehungsweise 15 nach der Besamung steigt durch eine Behandlung nicht signifikant an (STERRY et al., 2006; FRANCO et al., 2006b). Nach einer GnRH-Injektion zwischen dem elften und 13. Tag nach der Besamung ist die Progesteronkonzentration bei Färsen jedoch bis zu zwölf Tage lang erhöht (RETTMER et al., 1992).

2.1.7 Resynchronisation nichtträchtiger Kühe

Die Resynchronisation von Kühen nach einer erfolglosen Besamung oder dem Verlust einer Frühträchtigkeit kann schon vor der Diagnose der Nichtträchtigkeit durch eine GnRH-Injektion eingeleitet werden. BARTOLOME et al. (2005a) applizieren 100 mg GnRH am 23. Tag nach der Besamung. Die Trächtigkeitsdiagnostik erfolgt am 30. Tag, sodass bei negativem Ergebnis eine gleichzeitige PGF_{2α}-Gabe erfolgen kann. 75 % der Tiere haben dann einen Gelbkörper, der durch die erste GnRH-Gabe induziert wurde und somit am siebten Tag luteolysiert werden kann. Dieser Effekt kann auch bei Kühen mit Zysten beobachtet werden. MEYER et al. (2007) beobachten nach einer GnRH-Injektion am 22. Tag post inseminationem zwar keine Erhöhung der Rate von Tieren mit einem Corpus luteum am 28. Tag, eine bestehende Trächtigkeit wird aber nicht negativ beeinflusst und der Einstieg in ein Resynchronisationsprogramm im Falle einer negativen Trächtigkeitsdiagnose wird erleichtert.

Um Kühe zu einem späteren Zeitpunkt, etwa nach beobachteter Brunst, wieder zu resynchronisieren, bietet sich ein Vorsynchronisationsprogramm mit einer PGF_{2α}-Gabe zwölf Tage vor Beginn des OvSynch-Programmes an. Durch die Vorsynchronisation befinden sich 73,1 % der Kühe zum Zeitpunkt der ersten GnRH-Gabe in der Zyklusmitte, sodass sie in Folge der GnRH-Injektion ovulieren (SILVA et al., 2007).

2.1.8 Wirkungen der Langzeitapplikation von GnRH

Einige Tage post partum beginnen bei einem Teil der Milchkühe erste Ovulationen, in deren Folge die Progesteronkonzentration im Serum ansteigt. Einige Kühe zeigen nach der Kalbung verkürzte Zyklen mit niedrigen Progesteronkonzentrationen, aber meist ist schon der zweite Zyklus post partum von physiologischer Dauer (ODDE et al., 1980). Ein induzierter Anöstrus in der frühen postpartalen Periode kann sinnvoll sein, da das von einem Corpus luteum produzierte Progesteron die lokale Immunität im Uterus herabsetzt und so persistierende Infektionen auftreten können. Durch ein GnRH-Implantat, etwa mit dem potenten Agonisten Deslorelin (tägliche Freisetzungsmenge 25 µg), kann ein Anöstrus induziert werden (PADULA & MACMILLAN, 2005b). Ein GnRH-Implantat, welches zwischen dem ersten und vierten Tag post partum eingesetzt wird, führt nicht zu einer Ovulation, sondern unterdrückt diese. Die Follikel wachsen danach nicht über eine Größe von 2 bis 3

mm Durchmesser hinaus (PADULA et al., 2003; SILVESTRE et al., 2009b). Der induzierte Anöstrus hält bis zu zehn Tage nach der Entfernung des Implantats an, abhängig von der Dauer der Behandlung (sieben, 14 oder 21 Tage mit Implantat). Je länger das Implantat verblieb, desto kleiner sind die vorhandenen Follikel bei dessen Entfernung (PADULA & MACMILLAN, 2005b). Bis zu 29 Tage nach der Entfernung eines Implantats, welches für mindestens vier Wochen eingesetzt bleibt, sind bei über 60 % der Kühe keine Follikel mit einem Durchmesser von über 10 mm oder Gelbkörper nachweisbar (SILVESTRE et al., 2009a). Etwa 14 Tage nach der Entfernung entsteht ein dominanter Follikel mit einer Größe von 14 bis 16 mm (PADULA & MACMILLAN, 2005b). Der erste Zyklus, welcher nach der Entfernung des Implantats spontan verläuft, weist eine geringere Progesteronkonzentration auf als Zyklen von unbehandelten Kontrolltieren (PADULA et al., 2003).

Auch durch die Injektion eines starken GnRH-Agonisten wie Deslorelin ein- oder zweimal wöchentlich kann ein artifizierter Anöstrus induziert werden. Nach Beendigung der Hormongaben dauert es teilweise länger als 27 Tage, bis wieder eine Ovarfunktion mit Ovulationen einsetzt (PADULA & MACMILLAN, 2005a). Postpartal anovulatorische Mutterkühe von Fleischrassen ovulieren nach dem Einsetzen osmotischer Minipumpen, die kontinuierlich GnRH oder Buserelin abgeben, doch dieser erste postpartale Zyklus ist bei 64,3 % der Tiere auf unter zehn Tage verkürzt (D'OCCHIO et al., 1989). Eine Behandlung mit 1 µg eines GnRH-Agonisten pro Kilogramm Körpergewicht und Tag führt zu einer erhöhten mittleren Progesteronkonzentration der Kühe während des Behandlungszeitraumes im Vergleich zu Kontrolltieren. Beginnt die chronische GnRH-Behandlung am dritten Zyklustag, verlängert sich die Lutealphase, sodass der Gesamtzyklus verlängert ist. Die Funktion des Gelbkörpers wird bei Behandlungsbeginn am dritten sowie am zwölften Zyklustag unterstützt (DAVIS et al., 2003). Der Einsatz eines Deslorelin-Implantats am 27. Trächtigkeitstag bewirkt einen Anstieg der Progesteronkonzentration bis zum 45. Tag im Vergleich zu Kontrolltieren. Die sonographisch darstellbaren Follikel am 45. Tag sind kleiner, jedoch gibt es in der Behandlungsgruppe mehr Tiere mit einem Corpus luteum accessorium. Trächtigkeitsverluste bis zum 90. Tag können jedoch nicht generell, sondern nur bei Kühen, die ein Corpus luteum accessorium bilden, verringert werden (BARTOLOME et al., 2006).

2.1.9 Weitere Einsatzgebiete

Eine Vorsynchronisation von Kühen, die zur Besamung vorgesehen sind, kann durch eine GnRH-Injektion sechs Tage vor Beginn eines OvSynch-Programmes erfolgen. Auf diese Weise ovulieren mehr Tiere in dem Zeitraum vor dem Programmbeginn als in Kontrollgruppen. Dadurch haben behandelte Tiere zum Zeitpunkt der ersten GnRH-Gabe des OvSynch-Programmes größere Follikel, die sich in der frühen Dominanzphase befinden und somit zur Ovulation gebracht werden können (STEVENSON et al., 2008). Kälber, die zwischen der vierten und achten Lebenswoche zweimal täglich 120 ng GnRH pro Kilo Körpergewicht erhalten, erreichen früher die Pubertät und nehmen mehr Gewicht zu als Kontrolltiere (MADGWICK et al., 2005). Eine Immunisierung von Färsen gegen GnRH bewirkt das Sistieren des Ovarialzyklus. Ein zum Zeitpunkt der Boosterimpfung bestehendes Corpus luteum hat eine normale Lebensspanne, doch danach entsteht kein neues, obwohl die Ovarien immunisierter Tiere auf Gonadotropine wie eCG und hCG ansprechen und nach einer Behandlung mit diesen Hormonen auch Gelbkörper ausbilden. Die gestörte Follikelreifung resultiert in niedrigeren Östradiol-17 β -Plasmakonzentrationen (BISHOP et al., 1996). Bei Bullen führt eine aktive Immunisierung gegen GnRH im Alter von einem bis sechs Monaten zu einer signifikanten Verringerung der Testosteronsynthese und des Hodengewichts zum Zeitpunkt der Schlachtung. Tageszunahmen und End-Lebendgewichte sind mit Kontrolltieren vergleichbar, die Aggressivität der immunisierten Tiere ist jedoch reduziert (HUXSOLL et al., 1998).

2.2 Wirkung von GnRH beim Rind

Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wird in den Neuronen des Hypothalamus gebildet. Es handelt sich um ein Dekapeptid, dass die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) aus der Hypophyse beeinflusst. FSH und LH sind kettenförmige Glykoproteine, die aus zwei Untereinheiten (α - und β -Subunits) aufgebaut sind, dabei sind deren α -Subunits identisch (GRUNERT, 1982a).

Generell wird nach einer durch GnRH-Analoga induzierten Ovulation ein physiologischer Zyklusverlauf erwartet. FSH und LH verändern jedoch das Wachstum einer Follikelwelle. Ist schon ein dominanter Follikel selektiert, so ovuliert

oder luteinisiert dieser und ein bis zwei Tage später beginnt das Wachstum der nächsten Follikelwelle. Vor der Selektion eines dominanten Follikels hat eine GnRH-Gabe keinen Einfluss auf die Follikelwelle (DISKIN et al., 2002). Eine Ovulationsinduktion wird durch hohe Progesteronkonzentrationen negativ beeinflusst. Durch höhere Dosen von GnRH können dennoch während der Gelbkörperphase Ovulationen ausgelöst und die Bildung von Corpora lutea accessoria verursacht werden. Die meisten GnRH-Präparate werden intramuskulär injiziert, die maximalen Blutkonzentrationen von FSH und LH sind ein bis zwei Stunden nach der Applikation zu erwarten. Bei intravenöser Applikation liegt das Maximum zwischen fünf und 30 Minuten post injectionem. Wiederholte Gaben führen durch eine Refraktärphase der Hypophyse zu einer Abnahme der LH-Ausschüttung (GRUNERT, 1982a).

2.2.1 Beeinflussung der LH-Konzentration

Nach einer intramuskulären GnRH-Injektion kommt es bei Färsen innerhalb von 15 Minuten zu einer Erhöhung der LH-Konzentration, diese erreicht nach durchschnittlich 118 Minuten ihren Höhepunkt und befindet sich nach insgesamt 270 Minuten wieder auf dem Basalniveau (RETTMER et al., 1992). Ein leicht anderer Verlauf ergibt sich bei Kühen. Der LH-Peak erfolgt hier 90 bis 120 Minuten nach der GnRH-Gabe (ATKINS et al., 2008). Die LH-Konzentration fällt dann bis zur vierten Stunde nach der GnRH-Applikation ab (GÜMEN & SEGUIN, 2003). Der Anstieg der LH-Konzentration ist bei einer Erstbehandlung am höchsten und nachfolgend jeweils geringer (MILVAE et al., 1984). Wird eine GnRH-Injektion wiederholt, ist der Anstieg der LH-Konzentration zwei Stunden nach der ersten Behandlung signifikant höher als vier Stunden danach (COLAZO et al., 2009). Die wiederholte Injektion eines GnRH-Agonisten nach zwölf Stunden hat keinen Effekt mehr auf die LH-Ausschüttung (SCHNEIDER et al., 2002). Der Anstieg des Plasma-LH-Spiegels ist abhängig von der Dosis des GnRH-Analogons. Die minimale Dosis zur LH-Ausschüttung beträgt 60 µg Gonadorelin. Eine lineare Abhängigkeit der freigesetzten LH-Menge besteht bis zu einer Dosis von 1500 µg (GRUNERT, 1982a). Bei einer Gabe von 100 oder 200 µg GnRH erreicht die LH-Konzentration ihren Höhepunkt etwa nach zwei Stunden, nach sechs Stunden sind wieder Basalwerte erreicht. In der Höhe des Peaks unterscheiden sich die unterschiedlichen Dosierungen nicht signifikant, bei beiden ist das Maximum jedoch deutlich höher als bei 50 µg GnRH (MONNOYER et al., 2004).

Es besteht kein Unterschied im Verlauf der LH-Konzentration zwischen einer einmaligen intramuskulären Gabe und dem Einsetzen eines Implantats (GÜMEN & SEGUIN, 2003). Nach der Gabe unterschiedlicher GnRH-Analoga als intramuskuläre Injektion oder als subkutanes Implantat steigt die Serumkonzentration von LH innerhalb einer Stunde an, erreicht ihr Maximum nach drei Stunden und fällt nach fünf bis sechs Stunden wieder auf Basalniveau (RAJAMAHENDRAN et al., 1998).

Die Applikation einer hohen Dosis (1000 µg) Deslorelin, eines starken GnRH-Agonisten, führt zu einer signifikanten Reduktion der endogenen LH-Pulsamplituden und deren Frequenz während der ersten vier Stunden post injectionem. Die LH-Pulsamplituden sind bis zum zweiten Tag nach der Injektion verringert, steigen aber bis zum vierten Tag wieder an (PADULA et al. 2002). Bei einer kontinuierlichen Infusion von GnRH per subkutan implantierter Minipumpe mit einer Rate von 20 µg pro Stunde über 14 Tage steigt die LH-Konzentration im Blut zunächst stark an, fällt aber bis 48 Stunden nach der Erstbehandlung auf Basalniveau. Nach 14 Tagen reagierte die Hypophyse nicht mehr auf die GnRH-Infusion (LAMMING & MCLEOD, 1988). Beim Verlauf der LH-Konzentration ergibt sich eine Abhängigkeit vom Zyklustag, an dem die Injektion erfolgt. Der LH-Anstieg im Serum ist bei einer GnRH-Applikation am achten Tag des Zyklus höher als am zweiten Tag (MARTIN et al., 1990). Bei einer GnRH-Injektion am zweiten Zyklustag erreicht die LH-Konzentration schon nach 150 Minuten Basalniveau, am zehnten Tag ist dieser Wert auch nach 180 Minuten noch erhöht (RODGER & STORMSHAK, 1986). Erfolgt eine GnRH-Injektion zu einem Zeitpunkt, an dem ein Graaf'scher Follikel besteht, kann sich die LH-Konzentration in unterschiedlicher Weise verändern. In einigen Fällen erfolgt ein endogener, spontaner LH-Peak schon vor der GnRH-Injektion, in anderen Fällen erfolgt der Peak erst infolge der GnRH-Injektion. Entsteht der endogene LH-Peak erst sehr kurz vor der Injektion, so überlagern sich die beiden Konzentrationsanstiege, die LH-Ausschüttung ist in diesem Fall am höchsten. Erfolgt ein zweiter, induzierter LH-Peak nach dem endogenen, so ist der zweite kürzer und weniger hoch, was auf die Refraktärphase der Hypophyse zurückzuführen ist (LUCY & STEVENSON, 1986).

Schon in der frühen postpartalen Phase wird LH nach einer exogenen Gabe von GnRH ausgeschüttet und kann an den Erfolgsorganen effektiv wirken (CROWE et al., 1993; SEIDEL, 2007). Ein LH-Anstieg findet sowohl am ersten als auch am 14. Tag post partum nach einer GnRH-Injektion statt, ist jedoch zum späteren Zeitpunkt

höher (JAEGER et al., 1987). Im frühen postpartalen Zeitraum wird zwar genügend LH gebildet und gespeichert, aber nicht freigesetzt (CROWE et al., 1993), da die Anzahl der Rezeptoren für GnRH an der Hypophyse nach der Kalbung herabgesetzt ist. Diese steigt bis zum 15. Tag post partum auf die doppelte Menge an, sinkt aber bis zum 45. Tag wieder auf ein niedrigeres Niveau ab (NETT et al., 1988). Kühe mit einer komplikationsbehafteten Geburt weisen innerhalb der ersten elf Tage post partum geringere LH-Konzentrationen auf als eutokische Tiere. Kühe nach Normalgeburt reagieren schon am ersten Tag post partum auf eine GnRH-Injektion mit einem Anstieg der LH-Konzentration innerhalb von 60 Minuten, diese hält sich auf einem Plateau und ist nach sechs Stunden wieder abgesunken. Ähnliche Verläufe, jedoch mit geringeren Maxima, ergeben sich für dystokische Tiere (SEIDEL, 2007).

2.2.2 Beeinflussung der FSH-Konzentration

Nach einer GnRH-Injektion kommt es innerhalb von 15 Minuten zu einer Erhöhung der FSH-Konzentration, das Konzentrationsmaximum liegt bei 128 Minuten und das Basalniveau ist nach 360 Minuten wieder erreicht (RETTMER et al., 1992). Eine lineare Dosisabhängigkeit der freigesetzten FSH-Menge besteht bis zu einer Dosis von 500 µg GnRH (GRUNERT, 1982a). Die Konzentration von FSH ist während der postpartalen Periode unverändert gering. Die Pulsfrequenz von FSH steigt im Gegensatz zur LH-Pulsfrequenz bis zum 30. Tag post partum nicht an (NETT et al., 1988). Dieser niedrige Wert ist jedoch während der frühen postpartalen Phase ausreichend, was durch die Anbildung großer Follikel belegt ist (CROWE et al., 1993).

2.2.3 Beeinflussung der Progesteronkonzentration

In diversen Studien konnte belegt werden, dass eine GnRH-Injektion zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Zyklus die Konzentration von Progesteron im Blutserum negativ beeinflusst. TAPONEN et al. (2000) wendeten GnRH 24 Stunden nach der Ovulation an, wodurch es am siebten Tag nach der Behandlung zu einem leichten Abfall der Progesteronkonzentration und einer Größenabnahme des Corpus luteum kam. Obwohl die Progesteronkonzentration innerhalb der ersten drei Stunden nach einer Injektion von GnRH am zehnten Zyklustag erhöht ist, ist sie am zwölften, 14. und 16. Tag verringert (RODGER & STORMSHAK, 1986). Auch MARTIN et al.

(1990) konnten nach zweimaliger GnRH-Applikation am zweiten und achten Zyklustag keine erhöhte Progesteronkonzentration im Serum nachweisen. Nach der zweiten Injektion liegen die Werte sogar unter denen der Kontrollgruppe. Die Zykluslänge wird jedoch durch die Veränderungen der Progesteronkonzentration nicht beeinflusst (TAPONEN et al., 2000; RODGER & STORMSHAK, 1986). MILVAE et al. (1984) wiesen nach, dass eine Verringerung der Plasmaprogesteronkonzentration jedes Mal innerhalb von zwei bis vier Stunden nach einer intrauterinen Instillation von GnRH erfolgte, welche zwei Mal täglich vom zwölften bis zum 14. Zyklustag durchgeführt wurde.

Durch eine kontinuierliche Infusion des GnRH-Agonisten Buserelin ab dem zweiten Zyklustag kommt es bei zyklischen Kühen zu einer Stimulation der Östradiol-17 β -Konzentration zwischen dem sechsten und zehnten Zyklustag, wodurch die Luteolyse beschleunigt wird (MANN & LAMMING, 2000). Auch durch den Einsatz eines Deslorelin-Implantats kommt es innerhalb von drei Wochen zu einer Absenkung der Progesteronkonzentration auf Basalniveau. Dies ist der Fall, da sich zyklische Corpora lutea, welche zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns vorhanden sind, zurückbilden. Auch Gelbkörper, die aus Follikeln entstehen, welche erst nach dem Einsetzen des Implantates ovulieren, unterliegen der Luteolyse. Aus diesem Grund können nach drei Wochen keine Funktionskörper mehr auf dem Ovar palpiert werden. Kühe, welche auf diese Weise behandelt werden, eignen sich als Alternative zu ovariectomisierten Kühen zur Studie des Progesteronmetabolismus, da sie keine endogene Progesteronquelle aufweisen (RABIEE et al., 2001).

Andere Untersuchungen ergeben jedoch einen förderlichen Einfluss auf den Progesterongehalt im Blut. So erhöht eine GnRH-Gabe bei zyklischen Kühen die Rate der Kühe mit einem Corpus luteum um etwa 20 bis 30 % (FERNANDES et al., 2001). Die Progesteronkonzentration im Blut ist desto höher, je größer der Graaf'sche Follikel vor der Ovulation war (ATKINS et al., 2008). Ebenfalls hat GnRH in der mittleren und späten lutealen Phase eine protektive Wirkung auf den Gelbkörper, da große Follikel zur Atresie oder Luteinisierung gebracht werden anstatt zur Ovulation zu gelangen und somit weniger Östradiol-17 β produzieren (TWAGIRAMUNGU et al., 1992). Färsen, denen vom neunten bis zum zwölften Zyklustag vier Mal täglich GnRH subkutan verabreicht wird, weisen verlängerte Zyklen mit einer erhöhten Progesteronkonzentration auf. Im darauffolgenden Zyklus ist der Progesterongehalt hingegen erniedrigt (MILVAE et al., 1984). In einem in vitro-

Versuch mit am zehnten Zyklustag enukleierten Gelbkörpern kann eine erhöhte Progesteronsynthese nachgewiesen werden, wenn die Kühe am zweiten und achten Zyklustag mit GnRH behandelt wurden. Corpora lutea, die von Tieren entnommen werden, die zuvor keine GnRH-Injektion erhalten haben, lassen sich durch den Zusatz von LH zu einer erhöhten Progesteronsynthese anregen (MARTIN et al., 1990).

2.2.4 Beeinflussung der Follikelwellen

Aus dem durch GnRH induzierten Anstieg der LH- und FSH-Konzentration resultiert die Induktion einer Ovulation oder Luteinisierung des dominanten Follikels, wodurch eine Synchronisation der im folgenden angebildeten Follikelwellen erreicht wird (PETERS, 2005). Ist bereits ein dominanter Follikel aus der Follikelwelle selektiert, so ovuliert dieser in fast allen Fällen und eine neue Follikelwelle wird im Durchschnitt 1,6 Tage später angebildet. Existiert noch kein dominanter Follikel, so erfolgt die Anbildung erst durchschnittlich 3,6 Tage später (RYAN et al., 1998). Liegt die Progesteronkonzentration, etwa in der frühen lutealen Phase, unter 12,7 nmol/l, so bewirken GnRH-Analoga eine induzierte Ovulation. Steigt die Konzentration jedoch in der mittleren lutealen Phase auf über 25,4 nmol/l, so erfolgt keine Ovulation. Es scheint, als sei der Weg des größten Follikels zum Zeitpunkt der Injektion von GnRH durch seinen funktionellen Status, etwa eine beginnende Atresie, vorgezeichnet (TWAGIRAMUNGU et al., 1994).

2.3 Einsatzgebiete von $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Rind

Die wichtigsten Indikationen für $\text{PGF}_{2\alpha}$ sind Anaphrodisie, eine Zyklusverkürzung bei übersehener Brunst, Uteruserkrankungen, eine Abort- oder Geburtseinleitung sowie die Brunstsynchronisation (GRUNERT, 1982c).

2.3.1 Brunstsynchronisation

Die zweimalige Gabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Abstand von elf oder 14 Tagen wird als PreSynch-Programm bezeichnet. Kühe, die bei der ersten Injektion keinen ansprechbaren Gelbkörper aufweisen, sollen bei der zweiten Injektion mit einer Luteolyse reagieren und nachfolgend in die Brunst kommen. Bei zyklischen Kühen

mit unbekanntem Zyklusstand führt eine einmalige Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei 65 % der Tiere zu einer Brunst (GRUNERT, 1982c). Laut WALDMANN et al. (2006) sind nicht erfolgte oder nicht vollständige Luteolyse sowie anöstrische Kühe die begrenzenden Faktoren für den Erfolg des $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Programms. Durch eine zweimalige $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation im Abstand von 14 Tagen kann die Rate der Tiere mit einem Gelbkörper zum Injektionszeitpunkt von 43,5 % bei der ersten auf 75 % bei der zweiten Injektion erhöht werden. Bei zuvor anöstrischen Kühen kommt es in einem Viertel der Fälle nach der ersten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion zu einer Ovulation, bei einem Drittel nach der zweiten. Meist zeigen sich bei zyklischen Kühen ein bis zwei Tage nach der Behandlung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ deutliche Brunsterscheinungen (GRUNERT, 1982c). Alle in einer Studie von GLENCROSS & POPE (1981) zwischen dem achten und 14. Zyklustag mit Cloprostenol behandelten Färsen reagierten mit einer Luteolyse. Zwei der sieben Tiere zeigten drei Tage nach der Injektion einen Östrus, eine Färse sieben Tage und die übrigen vier Färsen vier Tage später. Fünf dieser sieben Tiere konnten erfolgreich besamt werden.

Bei Dosen von zweimalig 15 mg im Abstand von sechs Stunden oder einmalig 30 beziehungsweise 60 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ gab es keine signifikanten Unterschiede im Abstand zwischen den Injektionen und dem Eintritt der Brunst (STELLFLUG et al., 1975).

GRUNERT (1982c) empfiehlt eine Besamung 72 bis 96 Stunden nach der zweiten Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Da eine Ovulation in einigen Fällen aber erst vier bis fünf Tage nach der zweiten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion erfolgt, bietet sich laut BORMAN et al. (2003) eine Besamung nach Brunstdetektion an. Eine $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion am sechsten Tag nach einer Ovulation führt zu einem verkürzten Zyklus, eine Brunst wird in diesem Fall zwei bis drei Tage nach der Behandlung beobachtet. Bei einer Injektion am zweiten oder vierten Zyklustag wird während der folgenden drei Tage keine Brunst beobachtet. Färsen, die am vierten Zyklustag mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelt werden, haben jedoch im Durchschnitt kürzere Zyklen als solche, die am zweiten Zyklustag behandelt werden (HOWARD & BRITT, 1990).

Eine kontinuierliche Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ vom zweiten bis zum 13. Tag nach der Kalbung führt bei säugenden Mutterkühen zu einer höheren Anzahl von Tieren mit einem Graaf'schen Follikel am 15. und 35. Tag post partum. Werden zusätzlich die Kälber am 31. Tag abgesetzt, so kommt es bis zum 35. Tag zu ersten Ovulationen (VILLENEUVE et al., 1988). Eine $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe kann das Auftreten verkürzter Zyklen post partum jedoch nicht verhindern (JOHNSON et al., 1992).

2.3.2 Behandlung pathologischer Zustände

Bei einer verzögerten Involution des Uterus nach der Kalbung kann PGF_{2α} nur sinnvoll eingesetzt werden, wenn ein ansprechbarer Gelbkörper auf einem der Ovarien existiert. Ist dies der Fall, kann durch eine Behandlung das Corpus luteum aufgelöst und der Durchmesser der Uterushörner innerhalb von zehn Tagen normalisiert werden (GUAY & LAMOTHE, 1980). Eine zweimalige Behandlung von primiparen Kühen mit PGF_{2α} am achten Tag post partum im Abstand von acht Stunden führt zu einer Erhöhung des Uterustonius und einem verringerten Durchmesser des vorher graviden Uterushorns am zwölften Tag post partum sowie einer erhöhten Trächtigkeitsrate nach der ersten Besamung (MELENDEZ et al., 2004).

PGF_{2α} wird oft zur unterstützenden oder alleinigen Behandlung einer Endometritis eingesetzt, da durch den induzierten Östrus die Selbstreinigung des Uterus gefördert wird (MEJIA & LACAU-MENGIDO, 2005). Bei einer Pyometra wird der Uterusinhalt nach ein bis drei Tagen ausgestoßen, schon zwei bis vier Tage nach der Behandlung kann eine Brunst auftreten (GRUNERT, 1982c). Eine Behandlung mit PGF_{2α} am 21. Tag post partum führt nicht zu einer verringerten Anzahl an Tieren mit einer subklinischen Endometritis am 35. oder 49. Tag nach der Kalbung. Jedoch hat die Behandlung einen positiven Einfluss auf die Trächtigkeitsrate nach der Erstbesamung (GALVAO et al., 2009). Wie HEUWIESER et al. (2000) darstellen, können PGF_{2α}-Injektionen im 14tägigen Abstand ab dem 42. Tag post partum zur Behandlung von Endometritiden unterschiedlicher Ausprägung eingesetzt werden. Es kommt im Vergleich zur intrauterinen Behandlung mit einer Formaldehyd- oder Eukalyptuslösung zu einem um zwölf Tage verkürzten Intervall bis zur Erstbesamung sowie zu einer höheren Erfolgsrate dieser. Während des Versuchszeitraumes lag der Besamungserfolg in der PGF_{2α}-Gruppe bei 42 %, in den anderen Gruppen zwischen 28 und 31 %. Ein weiterer Vorteil der PGF_{2α}-Behandlung liegt in der vereinfachten Brunsterkennung. Es kann jedoch nicht erreicht werden, dass weniger Kühe nach der PGF_{2α}-Behandlung aufgrund von Infertilität ausgemerzt werden müssen. Der Heilungserfolg von Endometritiden ist mit PGF_{2α} signifikant höher als bei intrauteriner Infusion. In einer weiteren Untersuchung fanden TENHAGEN und HEUWISER (1999) heraus, dass in einer Versuchsherde 37,5 % der Kühe zwischen dem 15. und 21. Tag post partum klinische Anzeichen einer Endometritis aufwiesen. Tiere der Versuchsgruppe wurden nach der Diagnose mit Cloprostenol im 14tägigen Abstand

behandelt. Nach drei aufeinanderfolgenden Behandlungen werden die Tiere bei Anzeichen eines Östrus besamt, zeigen sie keine, so wird die Behandlung fortgesetzt. 45,4 % der so behandelten Tiere werden nach 71 Tagen wegen ausbleibender Brunst oder, in der Mehrzahl der Fälle, wegen einer negativen Trächtigkeitsdiagnose erneut untersucht. In der Kontrollgruppe, die im Falle einer Endometritis mit intrauterinen Infusionen von Lotagen® behandelt wird, müssen 54,4 % der Kühe am 71. Tag erneut untersucht werden, die meisten aufgrund nicht stattgefundener Brunst. Die Zeitspanne bis zur ersten Besamung post partum ist in der Versuchsgruppe 11,8 Tage kürzer als in der Kontrollgruppe. Bezogen auf Parameter wie die Konzeptionsrate und güst gebliebene Tage gibt es in der Versuchsgruppe, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, kaum Unterschiede zwischen Kühen mit und ohne Endometritis. In beiden Versuchen lässt sich kein negativer Effekt auf Kühe ohne Endometritis nachweisen, sodass ein $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Programm mit Injektionen alle 14 Tage auch zur Herdenbehandlung empfohlen werden kann. Nach einem embryonalen oder fetalen Fruchttod kommt es aufgrund zurückbleibenden trophoblastischen Gewebes, welches luteotrophe Faktoren produziert, erst sehr zeitverzögert zu einem neuen Zyklus. Diese Zeitspanne kann durch eine Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ von durchschnittlich 13,5 auf 6,2 Tage verkürzt werden (RYAN et al., 1992).

2.3.3 Abortinduktion und Geburtseinleitung

Eine Aborteinleitung kann aufgrund der plazentaren Progesteronsynthese beim Rind nur bis zum 150. Trächtigkeitstag sicher durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ erfolgen. Der Abort erfolgt drei bis sechs Tage nach der Applikation. In späteren Trächtigkeitsstadien und bei mumifizierten oder mazerierten Früchten wird eine Erhöhung der Dosis und eine Wiederholung der Applikation empfohlen (GRUNERT, 1982c). In einem Versuch von HOCKETT et al. (2004) reduzierte eine mehrfache Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ zwischen dem fünften und achten Trächtigkeitstag den Entwicklungsstand der Embryonen. Zum Zweck der Untersuchung wurde über die Fütterung Progesteron zugeführt, um die Resorption hinauszuzögern. SZENCI et al. (2003) zeigten, dass bei drei von vier Färsen eine einmalige $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion zwischen dem 34. und 38. Trächtigkeitstag innerhalb von 48 bis 72 Stunden den spätembryonalen Fruchttod verursachte. Bei einer Färse kam es zwar zu einem Absinken der Progesteronwerte innerhalb von 48

Stunden nach der Injektion, danach jedoch wieder zu einem Anstieg. Bei diesem Tier blieb die Trächtigkeit bis zur natürlichen Geburt am 280. Tag intakt.

Um den errechneten Geburtszeitpunkt ist eine Geburtseinleitung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ möglich (GRUNERT, 1982c). Durch eine zweimalige $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation in 24stündigem Abstand kann zwei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin eine Kalbung induziert werden. Diese erfolgt im Durchschnitt nach zwei bis drei Tagen, spätestens jedoch am fünften Tag nach der Injektion. In dieser Untersuchung von KASK et al. (2000) kamen fünf gesunde Kälber zur Welt. Eine Kuh zeigte den Abgang der Nachgeburt innerhalb von drei Stunden nach dem Partus, bei allen anderen Tieren entwickelte sich eine Retentio secundinarum bedingt durch die verzögert abgehenden unreifen Fetalmembranen. Alle Tiere wiesen bis zur dritten Woche post partum Bakterien im Uterus auf und zeigten klinische Anzeichen einer Endometritis. In einem ähnlichen Versuch von VERONESI et al. (2001) wurden drei Kühen am 268. und 269. Trächtigkeitstag mit einer intramuskulären Injektion von je 25 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelt. Alle Tiere kalbten bis zur 52. Stunde nach der ersten Injektion. Der Abgang der Fetalmembranen war verzögert und vollzog sich zwischen dem neunten und zwölften Tag post partum. Ein Einsetzen zyklischer Ovarfunktionen wurde bei Ultraschalluntersuchungen bis zum zwölften Tag post partum nicht beobachtet.

2.3.4 Weitere Einsatzgebiete

Im Rahmen der Superovulation beim Embryotransfer soll durch eine $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe die Luteinisierung der Follikel rückgängig gemacht werden (GRUNERT, 1982c). Auch das OvSynch-Programm (PURSLEY et al., 1995) macht sich die luteolytische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ zu Nutze. In einer Studie von KESLER et al. (1978) konnte außerdem nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe bei fünf von acht Kühen mit Ovarialzysten nach zwei bis zwölf Tagen ein Corpus luteum palpiert werden. Nach einer aktiven Immunisierung von Färsen gegen $\text{PGF}_{2\alpha}$ entsteht weiterhin ein normaler zyklischer Gelbkörper. Eine Luteolyse findet jedoch nicht statt, sodass es zu einem Corpus luteum persistens kommt. Die behandelten Tiere zeigen außerdem keine Östrussympptome (CROWE et al., 1995).

2.4 Wirkung von PGF_{2α} beim Rind

Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) ist ein potenter Wirkstoff aus der Gruppe der Prostaglandine mit Gewebshormoncharakter, der in fast allen Geweben und Körperflüssigkeiten vorkommt. Prostaglandine sind ungesättigte C₂₀-Hydroxyfettsäuren mit zwei Kohlenstoffseitenketten und einem Pentanring. Sie werden aus essentiellen Fettsäuren gebildet, PGF_{2α} aus der Arachidonsäure. Synthetisch hergestellte Analoga haben oft eine von 20 abweichende Anzahl an Kohlenstoffatomen.

PGF_{2α} wird bei nicht stattgefundenen Befruchtung vom Endometrium produziert (GRUNERT, 1982c). Das vom Embryo produzierte Interferon tau senkt die Expression der PGF_{2α}-synthetisierenden Enzyme wie Cyclooxygenase 2 im Endo- und Myometrium (AROSH et al., 2004). PGF_{2α} wirkt als luteolytischer Faktor, der eine vasokonstriktorische Wirkung am Ovar hat und das intrazelluläre zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöht. Zusätzlich wird eine starke Stimulation der glatten Muskulatur verursacht, die beispielsweise die Kontraktionsbereitschaft des Uterus und die Tubenmotilität erhöht (GRUNERT, 1982c). PGF_{2α}-Analoga stimulieren die Sekretion endogener Prostaglandine im Uterus, wodurch ihre luteolytische Wirkung weiter verstärkt wird (KOTWICA et al., 1999). Als unerwünschte Nebeneffekte der Anwendung werden Blutdrucksteigerungen durch Verengung der Blutgefäße und Bronchospasmen beschrieben (GRUNERT, 1982c). Die PGF_{2α}-Produktion des Endometriums in der späten Lutealphase wird durch Oxytozin erhöht und in Gegenwart von Progesteron gedrosselt, da dieses Oxytozin an der Rezeptorbindung hindert (BOGACKI et al., 2002). Von heranreifenden Follikeln produziertes Östradiol-17β spielt eine Rolle bei der Induktion der Luteolyse, indem es die uterine PGF_{2α}-Synthese und die Durchblutung des Gelbkörpers kurzfristig erhöht (ARAUJO et al., 2009). Durch die mit der PGF_{2α}-Gabe einhergehende Verkürzung des Zyklus wird auch die Zeit verkürzt, in der eine hohe Progesteronkonzentration auf Hypothalamus, Hypophyse und Geschlechtsorgane einwirkt. Dies beeinflusst die Granulosa- und Thekazellen des Follikels, der nach der induzierten Luteolyse zur Ovulation gelangt. Dadurch kommt es bei Färsen zu einer verringerten Größe und Anzahl von kleinen Lutealzellen im entstehenden Gelbkörper (HANSEN et al., 1987).

2.4.1 Induktion der Luteolyse

Eine Dosis vom 4 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ induziert nach einmaliger, intrauteriner Applikation innerhalb von 36 Stunden die Luteolyse. Mit geringeren Dosen von 0,25 bis 1 mg ist dieser Effekt durch wiederholte Gaben im Abstand von zwölf Stunden zu erreichen (GINTHER et al., 2009). Der luteolytische Effekt von $\text{PGF}_{2\alpha}$ kann durch eine Split-Behandlung, bei der jeweils die halbe luteolytische Dosis im Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreicht wird, um 13,4 % erhöht werden (BRIDGES et al., 2005). Im Zusammenhang mit der Induzierbarkeit der Luteolyse ist das Alter des Corpus luteum von Bedeutung. Dieses ist nur zwischen dem fünften und 16. Zyklustag voll ansprechbar (GRUNERT, 1982c). Eine Luteolyse kann bei einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe am vierten Zyklustag nicht ausgelöst werden (LEVY et al., 2000). Wird $\text{PGF}_{2\alpha}$ jedoch drei, dreieinhalb und vier Tage nach der Ovulation eingesetzt, so bewirkt es in 11 % der Fälle trotz der lutealen Regressionsphase eine Luteolyse (BELTMAN et al., 2009). Erfolgt eine Behandlung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ in zwölfstündigem Abstand am dritten und vierten Zyklustag, kommt es durch die Luteolyse zu verkürzten Zyklen von durchschnittlich sechs Tagen (BEAL et al., 1980). Gelbkörper, die in der Mitte eines Zyklus durch hCG induziert werden, können am fünften Tag nach ihrer Entstehung durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ luteolysiert werden (HOWARD & BRITT, 1990).

Bei der luteolytischen Wirkkomponente des $\text{PGF}_{2\alpha}$ lässt sich eine Dosis-Wirkungs-Kurve beschreiben, die bei 35 mg 100 % erreicht (GRUNERT, 1982c). Die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration im Blutplasma erreicht das Maximum zehn Minuten nach einer intramuskulären Injektion und fällt innerhalb von 60 Minuten auf Basalniveau ab. Bei einer intravenösen Injektion liegt der Maximalwert schon nach fünf Minuten vor und Basalwerte sind nach 15 Minuten wieder erreicht. Durch eine kontinuierliche Infusion von 0,5 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ pro Minute stellt sich nach 15 bis 30 Minuten ein Plateau ein, der Abfall erfolgt zehn Minuten nach Infusionsende (STELLFLUG et al., 1975). Bei intrauteriner Infusion steigt $\text{PGF}_{2\alpha}$ im peripheren Blut nach zwei Minuten an und erreicht das Maximum nach zehn Minuten. Innerhalb von einer Stunde ist das Basalniveau wiederhergestellt (GRUNERT, 1982c).

2.4.2 Ablauf der Luteolyse

Bei einer Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am vierten Zyklustag kommt es zu einer Zunahme der Größe des Corpus luteum bis zu 48 Stunden nach der Injektion. Eine Abnahme der Größe wird acht Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion am zehnten bis zwölften

Zyklustag beobachtet (ACOSTA et al., 2002). Die sonographisch darstellbare Verkleinerung des Gelbkörpers ist nach zwei Tagen signifikant und benötigt länger als der Abfall der Progesteronkonzentration (TSAI et al., 2001).

Mittels der Dopplersonographie kann eine erhöhte Durchblutung des Gelbkörpers innerhalb von einer halben bis zwei Stunden nach einer Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ zwischen dem zehnten und zwölften Zyklustag beobachtet werden. Nach acht Stunden kommt es zu einer verminderten Durchblutung. Bei einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe am vierten Zyklustag liegt eine erhöhte Durchblutung nicht vor (ACOSTA et al., 2002). Bei einer intrauterinen Gabe von 1 bis 2 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ kommt es zwar zu einem vorübergehend erhöhten Blutfluss, nachfolgend jedoch nur bei drei von acht Tieren zu einer verminderten Durchblutung und zur Luteolyse (GINTHER et al., 2007). Auch eine Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ direkt in den Gelbkörper mittels Mikrodialyse bewirkt eine 30 Minuten bis zwei Stunden andauernde erhöhte Durchblutung des Corpus luteum. Die Luteolyse wird durch eine nachfolgend geringere Durchblutung verursacht (KORZEKWA et al., 2008).

Veränderungen des Blutflusses veranlassen die lutealen Endothelzellen zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, welche die luteale Kaskade induzieren. Obwohl $\text{PGF}_{2\alpha}$ der stärkste luteolytische Faktor ist, bedarf es der Unterstützung nichtsteroidogener Lutealzellen (Endothel- oder Immunzellen) durch die Produktion von Zytokinen, Leukotrienen, Endothelin-1 und NO, um seine volle Wirkung zu entfalten (KORZEKWA et al., 2008). Die lokale Freisetzung von Endothelin-1 und Angiotensin II sowie $\text{PGF}_{2\alpha}$ steigt während der Luteolyse im Gelbkörper an (SHIRASUNA et al., 2004). Im Gegensatz zu einer Behandlung am vierten Zyklustag kommt es bei einer Injektion am zehnten Zyklustag nach 24 Stunden zu einer sechsfachen Erhöhung der Endothelin-1-Konzentration im Corpus luteum. Die fehlende Endothelin-1-Synthese scheint der Grund für die Refraktärzeit des Corpus luteum zu sein, in der es für die durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induzierte Luteolyse nicht empfänglich ist. Vier Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion ist die Expression des Cyclooxygenase-2-Genes im Gelbkörper zunächst deutlich erhöht, um danach wieder abzufallen (LEVY et al., 2000). Innerhalb des Corpus luteum wird während der ersten 24 Stunden nach induzierter Luteolyse bis zu 300 % des Basalwertes an $\text{PGF}_{2\alpha}$ produziert (SHIRASUNA et al., 2004). Die Migration von Endothelzellen, welche das Corpus luteum vaskularisieren, wird durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ unterdrückt, was zur luteolytischen Eigenschaft von $\text{PGF}_{2\alpha}$ beiträgt (REDMER et al., 1988).

Zwölf Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion können erste Anzeichen der Apoptose in den großen und kleinen Lutealzellen des Gelbkörpers nachgewiesen werden. Nach 18 Stunden ist die Anzahl der apoptotischen Zellen stark angestiegen (YADAV et al., 2005). In Gelbkörpergewebe, das am elften Zyklustag vier, zwölf oder 18 Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe enukleiert und histologisch untersucht wird, kann aufgrund der DNS-Fragmentierung eine apoptotische Veränderung nachgewiesen werden (YADAV et al., 2002).

2.4.3 Beeinflussung der Progesteronkonzentration

Der Progesteronwert im Blutplasma sinkt in den ersten vier bis sechs Stunden nach einer Behandlung mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ schrittweise ab (TSAI et al., 2001; GINTHER et al., 2009). Bei einer Injektion am zehnten bis zwölften Zyklustag wird ein leichter Abfall der Progesteronkonzentration nach 30 Minuten beobachtet (ACOSTA et al., 2002). Im Vergleich zu Kontrolltieren sinkt die Progesteronkonzentration im Corpus luteum schon vier Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion am elften Zyklustag (TSAI & WILTBANK, 1998). 24 Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion hat sich die Progesteronkonzentration im Blut stark verringert (GRUNERT, 1982c). Nach zwei Tagen sind Basalkonzentrationen erreicht (TSAI et al., 2001; BELTMAN et al., 2009). In einer Studie zeigen HOWARD und BRITT (1990), dass die Konzentration von Progesteron bei einer Applikationen am zwölften, 14. oder 16. Zyklustag innerhalb von 48 Stunden auf unter 6,4 nmol/l abfällt und nach 72 Stunden auf unter 3,2 nmol/l abgesunken ist. Bei zwei von acht Tieren legte ein Progesteronplateau von 6,4 bis 9,5 nmol/l über vier bis fünf Tage die Vermutung einer nicht kompletten Luteolyse nahe. STELLFLUG et al. (1975) stellten fest, dass die Progesteronkonzentration bei der Injektion eines $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analogons schon innerhalb von sechs Stunden auf 50 % des Ausgangswertes sinkt. In dieser Studie ist eine Konzentration von 3,2 nmol/l bereits nach 24 Stunden erreicht, nach 48 Stunden sind nur noch 1,6 nmol/l nachweisbar.

Die Infusion von Dinoprost, einem $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analogon, direkt in den Gelbkörper mittels Mikrodialyse bewirkt innerhalb einer halben Stunde zunächst einen Anstieg der Progesteronwerte, danach aber einen kontinuierlichen Abfall. Der kurzfristige Anstieg kann durch die oben beschriebene erhöhte Durchblutung des Corpus luteum erklärt werden (KORZEKWA et al., 2008). Bei einer Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ am vierten Zyklustag kommt es nach 36 Stunden zu einer Erhöhung der Progesteron-

konzentration (ACOSTA et al., 2002; LEVY et al., 2000). $\text{PGF}_{2\alpha}$ führt bei Lutealzellen und Corpora haemorrhagica in vitro zu einer leichten Stimulation der Progesteronsekretion (BAH et al., 2006; REDMER et al., 1988). Wird $\text{PGF}_{2\alpha}$ innerhalb der ersten vier Zyklustage einmalig oder wiederholt eingesetzt, so ist in 67 % der Fälle der Progesteronspiegel während des folgenden Zyklus verringert (BEAL et al., 1980; BELTMAN et al., 2009). Kommt es nicht zu einer Luteolyse, so hat die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion im frühen Zyklus keine Auswirkungen auf den Konzeptus am 16. Trächtigkeitstag (BELTMAN et al., 2009). Bei Färsen kommt es in Zyklen, welche einer induzierten Luteolyse folgen, zu einer verringerten Anzahl kleiner Luteinzellen (HANSEN et al., 1987).

2.5 Kombiniertes Einsatz von GnRH-Analoga und $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Rind

Verschiedenste Brunstsynchronisationsprogramme basieren auf dem zeitgleichen oder abwechselnden Einsatz von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$. Eines der am weitesten verbreiteten Synchronisationsprogramme ist das OvSynch-Programm (PURSLEY et al., 1995), von dem es mittlerweile viele Modifikationen gibt. Auch die Zeitspanne zwischen der Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und der zweiten Gabe von GnRH wurde in diversen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen verändert.

2.5.1 Das OvSynch-Programm

PURSLEY et al. (1995) entwickelten als Erste ein Hormonprogramm, welches auf dem abwechselnden Einsatz von GnRH- und $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analoga beruht und eine terminierte Ovulation zum Ziel hat, die für eine Besamung genutzt werden kann. Zu diesem Zweck wird am Tag null des Programmes GnRH injiziert, $\text{PGF}_{2\alpha}$ am siebten Tag und 48 Stunden später erneut GnRH. Die Besamung erfolgt 16 bis 20 Stunden nach der letzten Medikation. Durch die erste Injektion von GnRH an einem zufälligen Tag des Zyklus soll ein dominanter Follikel zur Ovulation gebracht und damit das Erscheinen einer neuen Follikelwelle synchronisiert werden. Eine Follikelwelle, die sich zum Injektionszeitpunkt spontan bildet, bleibt unbeeinflusst. Auf diese Weise ist nach sieben Tagen ein großer Follikel vorhanden, welcher nach der Luteolyse zum Graaf'schen Follikel heranreift. Durch die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe werden spontan entstandene oder induzierte Gelbkörper luteolysiert. Ist das Corpus luteum erst aufgrund der GnRH-Gabe entstanden, so sind sieben Tage ausreichend, um ein Ansprechen auf

PGF_{2α} zuzulassen. Die zweite GnRH-Gabe 48 Stunden nach PGF_{2α} bringt den nach der Luteolyse entstandenen dominanten Follikel zur Ovulation. Geschieht dies zeitgerecht, so kann eine Besamung 16 bis 20 Stunden später zu einem günstigen Zeitpunkt für die Befruchtung vorgenommen werden.

In einer Studie von TWAGIRAMUNGU et al. (1995) resultiert die GnRH-Gabe innerhalb von drei bis vier Tagen in der Selektion eines neuen dominanten Follikels, welcher nach der PGF_{2α}-induzierten Luteolyse zum präovulatorischen Follikel heranreift. Auch wenn die erste GnRH-Gabe keine Ovulation induziert, wird innerhalb der nächsten sechs Tage ein neuer dominanter Follikel selektiert (TWAGIRAMUNGU et al., 1994). Die Ovulation erfolgt etwa vier Tage nach der PGF_{2α}-Injektion (BORMAN et al., 2003). Wie STERRY et al. (2009) zeigten, ovulieren über 50 % der Kühe, welche Follikel mit Durchmessern über 10 mm aufweisen, durch die zweite GnRH-Gabe. Tiere, die sich zu Programmbeginn in einem frühen Zyklusstand befinden und nicht durch GnRH ovulieren, haben meist keine synchronisierte Ovulation nach der zweiten GnRH-Applikation (VASCONCELOS et al., 1999). Die Größe des dominanten Follikels zum Zeitpunkt der zweiten GnRH-Gabe hängt jedoch nicht von der Ovulationsrate bei der ersten GnRH-Applikation ab. Wird mit dem Programm vor dem zehnten Tag des Zyklus begonnen, so sind die Graaf'schen Follikel zum Zeitpunkt der zweiten GnRH-Gabe größer. Erfolgt die erste GnRH-Injektion spät im Zyklus, so befinden sich einige Tiere zum Zeitpunkt der PGF_{2α}-Gabe schon in der luteolytischen Phase oder im Östrus (ATKINS et al., 2008). Haben Kühe zum Zeitpunkt der PGF_{2α}-Applikation eine niedrige Progesteronkonzentration, so ovulieren 32 % der Tiere schon vor der zweiten GnRH-Gabe (VASCONCELOS et al., 1999). Verläuft die Luteolyse jedoch nicht vollständig, was durch eine Serumprogesteronkonzentration über 6,4 nmol/l nachweisbar ist, so kommt die Kuh nicht in den Östrus, sondern der Tertiärfollikel wächst weiter an (TWAGIRAMUNGU et al., 1994).

Im ersten Versuch zur Wirksamkeit des OvSynch-Programmes von PURSLEY et al. (1995) ovulieren 18 von 20 Tieren nach der ersten GnRH-Gabe. Am Tag der PGF_{2α}-Injektion stellen sich Corpora lutea, deren Bildung von GnRH induziert worden war, im Ultraschall zwar kleiner dar als spontan entstandene, jedoch luteolysiert PGF_{2α} alle vorhandene Gelbkörper. 100 % der Tiere ovulieren innerhalb von 24 bis 32 Stunden nach der zweiten GnRH-Applikation. In dieser Studie wird eine verringerte Synchronisationsrate für Färsen im Vergleich zu laktierenden Milchkühen nach-

gewiesen. In einem Versuch von TENHAGEN et al. (2005) ovulieren nur 17 % der Färsen innerhalb von 48 Stunden nach der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe im Rahmen des OvSynchron-Programmes. Auch ohne die zweite GnRH-Injektion ovulieren jedoch 74,7 % der Färsen innerhalb von 104 Stunden nach der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation. Obwohl die zweite GnRH-Injektion die Synchronisation verbessert, haben 17,4 % der Färsen schon vor dieser ovuliert. Es wird beobachtet, dass der Einsatz von GnRH auch kleinere Follikel zur Ovulation veranlasst. FRICKE et al. (1998) zeigen, dass eine Halbierung der Dosis des GnRH-Analogons von 100 auf 50 μg keine Verringerung des Besamungserfolges oder der Trächtigkeitsrate nach 28 und 56 Tagen bewirkt.

2.5.2 Modifikationen des OvSynchron-Programmes

Wird dem OvSynchron-Programm eine Vorsynchronisation vorangeschaltet, so erhöht sich die Rate der synchronisierten Ovulationen durch die letzte GnRH-Applikation. Durch eine Injektion von GnRH sieben Tage vor dem Programmbeginn sinkt die Anzahl der Kühe, die bis zu 72 Stunden nach der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe des Protokolls einen spontanen Östrus zeigen. Dies deutet auf eine verbesserte Synchronisation der Follikelwellen hin (DEJARNETTE & MARSHALL, 2003). In einer Studie von RIVERA et al. (2006) führt die zusätzliche GnRH-Applikation sieben Tage vor Beginn des OvSynchron-Programmes jedoch nicht zu einer erhöhten Synchronisationsrate bei Holsteinfärsen.

SOUZA et al. (2008) entwickeln das sogenannte Doppel-OvSynchron-Programm, bei dem sieben Tage nach dem Ende des ersten Programmdurchlaufes erneut ein OvSynchron-Programm gestartet wird. Auf diese Weise lassen sich bessere Trächtigkeitsergebnisse nachweisen als dies mit einer Vorsynchronisation durch zwei $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektionen im 14tägigen Abstand vor dem OvSynchron-Programm zu erreichen ist. Das Doppel-OvSynchron-Programm hat den Vorteil, dass anovulatorische Kühe, die durch den ausschließlichen Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nicht ausreichend synchronisiert werden können, zur Ovulation gebracht werden. Außerdem hat ein höherer Prozentsatz der Kühe zum Zeitpunkt der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion des zweiten OvSynchron-Programmes ein Corpus luteum, das luteolysiert wird. Hierdurch kann die Synchronisation der Ovulation erhöht werden.

Die Östrusrate im Rahmen des OvSynchron-Programmes kann durch zusätzlichen Gebrauch einer Progesteron-freisetzenden intravaginalen Spirale erhöht werden, welche zeitgleich mit der ersten GnRH-Gabe eingesetzt und einen Tag nach der

PGF_{2α}-Gabe entfernt wird. Das Prinzip der Spirale beruht auf einem Rebound-Effekt der LH-Ausschüttung, welche durch Progesteron unterdrückt wird. Nach Entfernung der Spirale fällt die Blockade weg und eine erhöhte Ausschüttung von LH ist die Folge, welche die während der Behandlung herangewachsenen Follikel zur Ovulation bringen soll. Der Östrus tritt bei diesem Programm etwa 40 bis 72 Stunden nach der PGF_{2α}-Gabe auf (RICHARDSON et al., 2002).

2.5.3 Weitere Brunstsynchronisationsprogramme, die den Einsatz von GnRH und PGF_{2α} erfordern

Die Brunstsynchronisation durch eine Applikation von PGF_{2α} im elftägigen Abstand kann drei Tage nach der ersten PGF_{2α}-Gabe durch GnRH unterstützt werden. GnRH bewirkt die Ovulation des Follikels, der sich nach der ersten PGF_{2α}-Applikation gebildet hat, sodass bei der zweiten PGF_{2α}-Injektion ein ansprechbarer Gelbkörper vorhanden ist. Durch den Einsatz dieser GnRH-Applikation ovulieren bis zu doppelt so viele Kühe nach der zweiten PGF_{2α}-Gabe wie ohne diese. Außerdem zeigen sie ihre Brunst deutlicher durch eine Duldung. Nach einem Durchlauf dieses Programmes befinden sich auch zuvor azyklische Tiere wieder in einen regelmäßigen Zyklus (BORMAN et al., 2003). Zeigen Kühe im Rahmen eines PGF_{2α}-Programmes innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach der zweiten PGF_{2α}-Injektion keine Brunstsymptome, kann die Besamung gekoppelt mit einer GnRH-Injektion auch ohne äußere Brunstsymptome erfolgen (DEJARNETTE et al., 2001). Als Variation des OvSynch-Programmes wird das sogenannte CO-Synch-Programm vor allem bei Fleischrassen eingesetzt, da es eine nur dreimalige Handhabung der Tiere verlangt. Dabei wird die zweite GnRH-Injektion zeitgleich mit der Besamung vorgenommen (SMALL et al., 2001).

KASIMANICKAM et al. (2009) entwickelten eine verkürzte Variante des CO-Synch-Programmes. Dabei wird dieses mit einer Progesteron-freisetzenden intravaginalen Spirale kombiniert, bei deren Entfernung am fünften Tag nach der ersten GnRH-Gabe die PGF_{2α}-Injektion vorgenommen wird. Bei diesem Programm empfiehlt es sich, eine zweite PGF_{2α}-Injektion anzuschließen, da die luteolytische Wirkung von PGF_{2α} aufgrund des Alters des Corpus luteum reduziert sein kann. Diese sollte sieben Stunden nach der ersten Injektion erfolgen, um den natürlichen Pulsabstand nachzuahmen. Bei länger wirksamen Analoga wie etwa Cloprostenol kann auf die zweite Injektion verzichtet werden, ohne dass die Trächtigkeitsergebnisse signifikant

schlechter werden. Auch der Verzicht auf die zweite GnRH-Gabe des OvSynch-Programmes wird oftmals aus Kostengründen vorgenommen, bei diesem SelectSynch genannten Verfahren muss jedoch vom vierten bis zum zwölften Tag nach der PGF_{2α}-Gabe eine Brunstbeobachtung durchgeführt werden.

2.5.4 Zeitgleiche Applikation von GnRH und PGF_{2α}

Viele Autoren, die GnRH und PGF_{2α} zur gleichen Zeit verabreichen, beschreiben eine Verkürzung des folgenden Zyklus. So etwa PETERS & PURSLEY (2003) oder RANTALA et al. (2009a), die in ihren Studien beobachten, dass bei bis zu 100 % der Färsen und 77,8 % der Kühe die Zyklen, die auf eine Ovulation durch gleichzeitige GnRH- und PGF_{2α}-Gabe folgten, auf sieben bis acht Tage verkürzt waren.

TAPONEN et al. (1999; 2002; 2003) weisen in verschiedenen Untersuchungen nach, dass es auch zu verkürzten Zyklen kommt, wenn die GnRH-Gabe erst 24 Stunden nach PGF_{2α} erfolgt. Bei zwei von 36 Fällen in einer Studie kommt es zu einem verkürzten Zyklus im Vergleich zu Kontrolltieren (TAPONEN et al., 1999). Bei normal zyklisierenden Färsen verursacht die Behandlung in 58 % der Fälle einen verkürzten Zyklus von acht bis zwölf, meist jedoch zehn Tagen. Bei Kontrolltieren, welche nur PGF_{2α} erhalten, kommt es nicht zu verkürzten Zyklen (TAPONEN et al., 2003). Vier von zwölf Kühen haben nach einem auf durchschnittlich acht Tage verkürzten Zyklus einen Zyklus normaler Länge (TAPONEN et al., 2002). In einem Versuch von RANTALA et al. (2009a) kommt es bei 18 von 26 Kühen zu einer Ovulation bei gleichzeitiger Gabe von GnRH und PGF_{2α}, wenn die Behandlung am achten Tag des Zyklus erfolgte. Nur eine von acht Kühen in einer Untersuchung von STEVENS et al. (1993), die am achten Zyklustag gleichzeitig GnRH und PGF_{2α} erhalten, zeigt innerhalb von fünf Tagen äußere Anzeichen eines Östrus. 50 % der Versuchstiere ovulieren innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion einen Follikel von über 10 mm Größe ohne äußere Östrusanzeichen. Gelbkörper, welche bei Kühen mit Östrussymptomen entstehen, sind sonographisch nicht von zyklischen Corpora lutea bei Kontrolltieren zu unterscheiden. Bei Kühen, die ohne Östrusanzeichen ovulieren, stellen sich im Ultraschall gelbkörperähnliche Strukturen dar, die mit sich anbildenden Corpora lutea vergleichbar sind. Alle diese Tiere zeigen jedoch innerhalb von sieben bis 13 Tagen eine erneute Ovulation.

Bei einer gleichzeitigen Gabe von GnRH und PGF_{2α} ovuliert ein Follikel in manchen Fällen nicht durch die GnRH-Gabe, sondern wächst weiter und erreicht die

Ovulationsreife drei bis vier Tage nachdem eine Luteolyse eingetreten ist. In anderen Fällen kommt es zu einer Atresie des dominanten Follikels, sodass ein Follikel der nachfolgenden Welle zum Graaf'schen Follikel heranwächst. Dieser ovuliert fünf bis sieben Tage nach der Hormongabe (RANTALA et al., 2009a). Aus der Größe des ovulierenden Follikels oder der Entwicklung des Corpus luteum in den ersten Tagen nach der Ovulation lassen sich keine Voraussagen bezüglich einer verkürzten Zykluslänge treffen (TAPONEN et al., 2003). Bei der Verkürzung der Zeitspanne zwischen der $\text{PGF}_{2\alpha}$ - und der zweiten GnRH-Gabe im Rahmen eines OvSynch-Programmes von 36 Stunden bis auf null Stunden kann eine lineare Verringerung der Größe des ovulierenden Follikels in Abhängigkeit vom Zeitintervall beschrieben werden. Mit steigender Zeitspanne erhöht sich die Trächtigkeitsrate, die Synchronisationsrate ist jedoch bei verschiedenen Intervallen nahezu identisch (PETERS & PURSLEY, 2003).

Färsen mit verkürzten Zyklen weisen ab dem fünften Tag des induzierten Zyklus eine verringerte Progesteronkonzentration im Serum auf, diese fällt bis zum neunten Tag bis auf das Basalniveau ab (TAPONEN et al., 2003). Am sechsten und siebten Tag nach der Ovulation unterscheidet sich die Progesteronkonzentration zwischen normalen und verkürzten Zyklen signifikant, obwohl die Progesteronprofile bis zum vierten Tag post ovulationem identisch verlaufen (RANTALA et al., 2009b). Beim Auftreten von verkürzten Zyklen haben Kühe vom achten bis zum zehnten Zyklustag eine geringere Milchprogesteronkonzentration als Kontrolltiere. Bei einigen Kühen steigt die Progesteronkonzentration nach diesem Abfall bis zum zwölften Tag wieder an, diese Tiere haben dann eine normale Zykluslänge (TAPONEN et al., 2002).

Eine gleichzeitige Applikation von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ wird zur Therapie von Zysten angewendet, da diese im Ultraschall nicht eindeutig als Follikel-Theka-Zyste oder Follikel-Lutein-Zyste zu erkennen sind. 14 Tage nach der gleichzeitigen Behandlung mit beiden Präparaten sollte zu Synchronisationszwecken noch einmal $\text{PGF}_{2\alpha}$ gegeben werden. Während einer Studie an 255 laktierenden Kühen unterschiedlicher Laktationsanzahl zeigt ein Teil der Tiere nach der Doppelbehandlung innerhalb einer Woche Östrusanzeichen, andere erst nach der zweiten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe. Infolge der Behandlung treten keine verkürzten Zyklen auf. Die Rate persistierender Zysten ist mit 16 % in der Gruppe, die eine gleichzeitigen GnRH- und $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe erhielt, geringer als bei ausschließlicher GnRH-Behandlung (45 %). Auch Östrus- und Ovulationsraten sind bei gleichzeitiger Behandlung erhöht. Besonders auf die

Regression von Lutealzysten gibt es ohne den Einsatz von $\text{PGF}_{2\alpha}$ keinen positiven Effekt. Keine der ausschließlich mit GnRH behandelten Kühe zeigt Östrusanzeichen vor der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe an Tag 14. Durch eine alleinige GnRH-Applikation wird die Rückbildung von Luteinzysten sogar verzögert. Wird das Programm mit einer weiteren GnRH-Gabe 36 Stunden nach der zweiten $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion gekoppelt, so übersteigt dieses in den Punkten Trächtigkeits- und Synchronisationsrate ein OvSynch-Programm zur Behandlung zystischer Zustände (LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR, 2002).

In einem Versuch vergleicht DREWS (2006) den Therapieerfolg einer Zystenbehandlung mit einer gleichzeitigen Injektion von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ am Tag der Diagnose mit dem eines OvSynch-Programmes für betroffene Tiere. Das Programm der gleichzeitigen Hormonapplikation wird 14 Tage später durch eine weitere $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe und einer nach 24 Stunden folgenden GnRH-Applikation vervollständigt. Die Besamung erfolgt 24 Stunden nach der letzten GnRH-Gabe. Der Erstbesamungserfolg liegt bei 35,4 %. Zwischen dem zehnten und zwölften Tag nach der Besamung rindern jedoch 46,5 % der besamten Tiere um und müssen erneut besamt werden. Bei 66,2 % der Tiere bilden sich die Zysten nach der Therapie zurück. Der Therapieerfolg sinkt mit steigendem Zystendurchmesser zu Versuchsbeginn. Der Heilungserfolg nach einem OvSynch-Programm beträgt nur 23,1 %, der Erstbesamungserfolg 29,2 %. Ein oben beschriebenes Umrindern nach zehn bis zwölf Tagen wird jedoch nicht beobachtet, sondern nicht tragende Tiere zeigen nach 16 bis 18 Tagen erneute Brunsterscheinungen. Unterschiede im Therapieerfolg abhängig von der Art der Zyste gibt es nur bei dem OvSynch-Programm, weil bei diesem die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe am ersten Behandlungstag fehlt.

THUMANN (2011) beschreibt eine geringere Rate induzierter Brunsten bei zystischen oder azyklischen Kühen nach simultaner GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion (37,4 %) im Vergleich zu einer zeitlich versetzten Applikation mit GnRH am ersten und $\text{PGF}_{2\alpha}$ am siebten Tag (64 %). Hinsichtlich der Trächtigkeitsrate unterscheiden sich die beiden Programme jedoch nicht.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der studentischen Ausbildung und des Tierversuchsantrages GI 18/14 324 an sechs klinikseigenen Deutsche Holstein schwarzbunten Kühen der Klinik für Gynäkologie, Andrologie und Geburtshilfe der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Die Tiere wurden in der Klinik in Anbindehaltung mit Langständen auf planbefestigtem Boden gehalten und mit Heu sowie leistungsgerecht mit Milchleistungsfutter gefüttert. Sie waren zu Versuchsbeginn zwischen vier und sieben Jahre alt, im Schnitt fünf Jahre und elf Monate. Die letzte Kalbung lag zwischen 42 und 644 Tagen, durchschnittlich 333 Tage zurück. Vier der Tiere befanden sich zu Versuchsbeginn noch in der Laktation, zwei waren aufgrund mangelnder Milchleistung trockengestellt worden. Alle Kühe waren zu Beginn des Versuches klinisch gesund.

3.2 Material

Eine Übersicht aller verwendeten Geräte und Materialien befindet sich im Anhang (8.1.2).

3.3 Versuchsaufbau und Durchführung

Zu Versuchsbeginn wurde keine Zyklussynchronisation der Kühe durchgeführt, sondern die Tiere wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Ovulation nach dem Beginn der Beobachtungen in die Studie aufgenommen. Dieser erste Zyklus wurde nicht durch Hormongaben beeinflusst, sondern als Kontrolle behandelt. Insgesamt wurden die Kühe über mindestens sechs Zyklen untersucht. Jedem Untersuchungszyklus mit Hormongaben wurde ein unbeeinflusster Zyklus vorgeschaltet, diese Zyklen dienten als Kontrollen.

Die Kühe wurden randomisiert und jeweils zwei Tiere wurden einer der drei Versuchsgruppen zugeordnet, sodass jede Kuh im Verlauf der Studie einmal in jeder Behandlungsgruppe erfasst wurde (Tabelle 1). Die gleichzeitige Gabe des GnRH- und des PGF_{2α}-Analogon erfolgte in Behandlungsgruppe 1 am siebten Tag des Zyklus, in Behandlungsgruppe 2 am 14. und in Behandlungsgruppe 3 am 17. Tag des Zyklus jeweils um 11.30 Uhr. Dabei wurden 2,0 ml Gonavet veyx® Depherelin

(entspricht 100µg Gonadorelin) sowie 2,0 ml PGF Veyx ® forte (entspricht 500µg Cloprostenol) gemäß Packungsbeilage intramuskulär in die Ankonäenmuskulatur injiziert.

3.4 Sonographische Untersuchung der Ovarien

Vom 18. Tag eines Zyklus an erfolgte täglich jeweils um 11.30 Uhr eine transrektale sonographische Darstellung der Ovarien und der darauf befindlichen Funktionskörper bis zur Ovulation. Dabei wurden die maximalen Durchmesser von Follikeln mit einer Größe über 8 mm und das Vorhandensein eines Corpus luteum erfasst sowie Follikel einer Follikelwelle mit Durchmessern unter 8 mm gezählt. Der erste Tag des Zyklus wurde auf den Tag festgelegt, an dem ein zuvor darstellbarer Graaf'scher Follikel erstmals nicht mehr nachweisbar war. War dies aufgrund der Follikelgröße oder -lage nicht eindeutig möglich, so diente die erstmalige Darstellung eines Corpus luteum auf einem Ovar zur Feststellung einer Ovulation. Ab dem Ovulationszeitpunkt wurde das Untersuchungsintervall bis zum siebten Tag auf 48 Stunden erhöht. Im Kontrollzyklus 1 erfolgte dann eine tägliche Ovulationskontrolle ab dem 18. Zyklustag. In den Kontrollzyklen 2 und 3 wurden die Untersuchungen über den siebten Tag hinaus bis zum 15. Zyklustag im Abstand von 48 Stunden wiederholt, um das Auftreten eines verkürzten Zyklus nachweisen zu können. War dies nicht der Fall, so erfolgte die Ovulationskontrolle wiederum ab dem 18. Tag.

Kurz nach der Hormongabe in den Behandlungsgruppen 1 bis 3 wurden die Ovarien der Kühe sonographisch dargestellt, außerdem erfolgte über die folgenden fünf Tage hinweg eine tägliche transrektale Sonographie. Im Falle einer ausgebliebenen Ovulation in den ersten fünf Tagen nach der Hormongabe wurde die Untersuchung in Behandlungsgruppe 1 (Hormongabe am siebten Zyklustag) am 14. und 16. Tag des Zyklus fortgesetzt, ab dem 18. Zyklustag erfolgte sie wiederum täglich. In den Behandlungsgruppen 2 und 3 (Hormongabe am 14. beziehungsweise 17. Zyklustag) schloss sich die tägliche Ovulationskontrolle ab dem 18. Zyklustag nahtlos an die Untersuchungen nach der Hormongabe an (Tabelle 1).

Tabelle 1: Tätigkeiten im Rahmen der Untersuchung der Kontrollgruppe 1 (K 1), der Kontrollgruppen 2 und 3 (K 2 und 3) sowie der drei Behandlungsgruppen am jeweiligen Zyklustag. US: Sonographische Darstellung der Ovarien und darauf befindlicher Funktionskörper; B: Blutprobenentnahme; H: Hormongaben.

K 1			K 2 und 3			Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
Tag	US	B	Tag	US	B	Tag	US	B	H	Tag	US	B	H	Tag	US	B	H
1	X	X	1	X	X	1	X	X		1	X	X		1	X	X	
2			2			2				2				2			
3	X		3	X		3	X			3	X			3	X		
4			4			4				4				4			
5	X		5	X		5	X			5	X			5	X		
6			6			6				6				6			
7	X		7	X		7	X	X	X	7	X			7	X		
8			8			8	X	X		8				8			
9			9	X		9	X	X		9				9			
10			10			10	X	X		10				10			
11			11	X		11	X	X		11				11			
12			12			12	X	X		12				12			
13			13	X		13				13				13			
14			14			14	X			14	X	X	X	14			
15			15	X		15				15	X	X		15			
16			16			16	X			16	X	X		16			
17			17			17				17	X	X		17	X	X	X
18	X		18	X		18	X			18	X	X		18	X	X	
19	X		19	X		19	X			19	X	X		19	X	X	
20	X		20	X		20	X			20	X			20	X	X	
21	X		21	X		21	X			21	X			21	X	X	

Vor Beginn der transrektalen Ultrasonographie wurde der Kot aus der Rektumampulle manuell unter Vermeidung eines Lufteinstroms entfernt, um bessere Untersuchungsbedingungen zu schaffen und eine gute Ankopplung des Schallkopfes zu gewährleisten. Danach wurden zunächst der Uterus und die Ovarien palpatorisch untersucht, bevor der Schallkopf unter manuellem Schutz eingeführt wurde. Um eine gute, auswertbare Bildqualität zu gewährleisten, wurden die Ovarien mit Daumen und drei Fingern vorsichtig fixiert, während der Schallkopf mit dem Zeigefinger geführt werden konnte. Das Ovar wurde zunächst mehrmals in allen Ebenen dargestellt, sodass die Anzahl sowie der maximale Durchmesser der Follikel bestimmt werden konnten. Durch leichtes Schwenken des Schallkopfes konnten Schnittbilder des

gesamten Ovars dargestellt werden. Mittels der „Freeze“-Funktion des Ultraschallgerätes konnte das Bild an der Stelle, an der ein Follikel seinen maximalen Durchmesser aufwies, gestoppt werden, um ein genaues Ausmessen zu ermöglichen. Die ermittelten Daten wurden zunächst handschriftlich in vorgefertigte, ausgedruckte Excel®-Tabellen eingetragen und später computergestützt verarbeitet und ausgewertet.

Da ein Ausdruck von Ultraschallbildern mit dem Pie Medical Scanner 100 LC mit 8 MHz Linearschallkopf, welcher für die gesamten sonographischen Untersuchungen der vorliegenden Studie verwendet wurde, nicht möglich war, wurden die im Ergebnissteil abgebildeten Darstellungen mit einem Siemens Sonoline Prima mit 7,5 MHz Linearschallkopf hergestellt und mit einem Sony Video Graphic Printer UP-890MD ausgedruckt.

3.5 Blutprobenentnahme

Die Entnahme von Blutproben erfolgte am Tag der festgestellten Ovulation sowie am Tag der Hormongabe und an den darauffolgenden fünf Tagen jeweils um 11.30 Uhr aus der Vena jugularis. Dazu wurde eine Staukette im ventralen Halsdrittel angelegt und die angestaute Vene mittels einer 18 Gauge-Kanüle punktiert.

3.6 Aufarbeitung der Blutproben

Das entnommene Blut wurde in einem mit Kuhidentifikation und Datum beschrifteten Serumröhrchen aufgefangen und nach der Entnahme schnellstmöglich kühl bei 8 °C gelagert. Nach einer Kühlagerung von etwa einer Stunde wurde das Serum bei 20 °C und 4000 Umdrehungen für fünf Minuten zentrifugiert, in ein mit dem Serumröhrchen identisch beschriftetes steriles Probenröhrchen pipettiert und bei -18 °C eingefroren. Aus dem in größeren Chargen wieder aufgetauten Serum erfolgte dann die Bestimmung der Progesteron- sowie der Östradiol-17 β -Konzentration.

3.7 Endokrinologische Untersuchung

3.7.1 Progesteronbestimmung

Die Bestimmung der Progesteronkonzentration wurde im endokrinologischen Labor der Klinik für Gynäkologie, Andrologie und Geburtshilfe mit tierärztlicher Ambulanz

der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Als Progesteron wurde hier 4-Pregnen-3,20-dion, kurz P4 genannt, definiert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) aus dem Blutserum der Kühe.

Bei diesem Verfahren wurden die zu bestimmenden Proben mit aufsteigenden Konzentration eines radioaktiv markierten Antigens sowie einem spezifischen Antikörper versetzt. Da die nicht markierten, natürlichen Antigene die markierten verdrängten, konnte nach einer Trennung der freien Antigene von den Antigen-Antikörper-Komplexen im Vergleich mit Leerwerten und Kontrollproben mit bekannten Konzentrationen die Hormonkonzentration ermittelt werden. Dazu wurde zunächst die fettlösliche Phase des Serums mit Hexan extrahiert. Nach der Zugabe von radioaktiv markiertem Progesteron, dem sogenannten ^3H -Tracer, und der Antikörperlösung erfolgten zwei Inkubationsschritte. Danach wurde das freie Hormon mithilfe einer eiskalten Kohlesuspension abgetrennt. Nach einer Zentrifugation wurde mittels eines Szintillators die Konzentration des markierten Hormons in der Probe ermittelt und somit auf den Gehalt des unmarkierten, im Blut der Kuh vorhandenen Progesterons geschlossen.

3.7.2 Östradiol-17 β -Bestimmung

Die Bestimmung des Östradiol-17 β -Gehalts wurde im endokrinologischen Labor der Klinik für Gynäkologie, Andrologie und Geburtshilfe mit tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Als Östradiol-17 β wurde hier 1,3,5,(10)-Estratrien-3,17 β -diol definiert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) aus dem Blutserum der Kühe.

Hierzu wurde die fettlösliche Phase des Serums zunächst mit Toluol extrahiert. Nach zwei Inkubationsschritten sowie der Zugabe von radioaktiv markiertem Östradiol-17 β , dem sogenannten ^3H -Tracer, wurde das freie Hormon mithilfe einer eiskalten Kohlesuspension abgetrennt. Nach einer Zentrifugation konnte mittels eines Szintillators die Konzentration des markierten Hormons in der Probe ermittelt und somit auf den Gehalt des unmarkierten, im Blut der Kuh vorhandenen Östradiol-17 β geschlossen werden.

3.8 Statistische Auswertung

Als Zielgrößen der vorliegenden Untersuchung wurden der Durchmesser des dominanten Follikels und die Anzahl kleiner Follikel unter 8mm Durchmesser gewählt. Des Weiteren wurde die Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentration sowie die Zykluslänge beziehungsweise der Ovulationszeitpunkt nach der Hormongabe in die statistische Auswertung einbezogen. Die Anzahl der Follikelwellen, welche die Kühe in den Kontrollzyklen 2 und 3 aufwiesen, wurde ebenfalls in Zusammenhänge gesetzt. Zur statistischen Darstellung wurden Östradiol-17 β -Konzentrationen, die unter der Nachweisgrenze von 7,34 pmol/l lagen, als 3,67 pmol/l in die Rechnung einbezogen. Dieses Verfahren der Annäherung der möglichen Werte zwischen 0 und 7,34 pmol/l durch den Mittelwert wurde gewählt, da aufgrund fehlender Gegenbeweise von normalverteilter Streuung der Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze auszugehen war. In einem Fall wurde die Nachweisgrenze der Progesteronkonzentration von 0,32 nmol/l unterschritten, sodass auch hier das beschriebene Verfahren angewandt wurde.

Die Datenauswertung erfolgte in der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem Programm BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993) aus Excel®-Datenblättern. Bei annähernd normalverteilten Merkmalen wurde eine einfaktorielle beziehungsweise zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Programm BMDP7D beziehungsweise BMDP2V gewählt. Beim Gruppenvergleich kam der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test unter Verwendung des Programms BMDP3S zum Einsatz. Die Untersuchung der Zusammenhänge erfolgte mit Hilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen mit dem Programm BMDP6D unter Angabe des Korrelationskoeffizienten und der Regressionsgeraden oder mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Die für die jeweiligen Fragestellungen verwendeten Methoden sind in Tabelle 2 aufgeführt. Bei der Bewertung des statistischen Signifikanzniveaus wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen, $p \leq 0,01$ galt als statistisch hochsignifikant.

Mit Ausnahme der Hormonkonzentration im Blutserum wurden alle dargestellten Mittelwerte als arithmetische Mittelwerte (\bar{x}_a) \pm der Standardabweichung (SA) gewählt. Die Hormonkonzentration wurde als geometrische Mittelwerte (\bar{x}_g) \pm des Streufaktors (SF) in den Tabellen dargestellt.

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte mit den Formeln:

$$x_a = (x_1 + x_2 + \dots + x_n) / n$$

$$x_g = n\sqrt{(x_1 * x_2 * \dots * x_n)}$$

Die in den Abbildungen als positiver und negativer Fehlerbalken angegebenen Werte berechneten sich wie folgt:

Positiver Fehlerbalken: $x_g * SF$

Negativer Fehlerbalken: x_g / SF

$SF = 10^{SA}$ (mit SA = Standardabweichung der Logarithmen von x_1 bis x_n)

Tabelle 2: Angewandte statistische Methoden.

Fragestellung	Statistische Methode
Vergleich der Zykluslängen der Kontroll- und Behandlungszyklen	Einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholungen, multiple Mittelwertvergleiche im Anschluss an eine Varianzanalyse nach Student-Newman-Keuls
Zusammenhang zwischen der Anzahl der Follikelwellen und der Zykluslänge	t-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
Zusammenhang zwischen der Anzahl der Follikelwellen und dem Ovulationszeitpunkt nach der Hormonapplikation	t-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test
Bestehen eine Korrelation zwischen der Anzahl kleiner Follikel < 8 mm und dem Durchmesser des dominanten Follikels	Korrelationsanalyse
Anzahl kleiner Follikel < 8 mm Durchmesser im Zyklusverlauf und nach der Hormonapplikation	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen
Durchmesser des dominanten Follikels einer Welle im Zyklusverlauf und nach der Hormonapplikation	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen, Wald-Test

Fragestellung	Statistische Methode
Zusammenhang zwischen dem Ovulationszeitpunkt nach der Hormongabe und der Östradiol-17 β -Konzentration, der Anzahl kleiner Follikel und dem Durchmesser des dominanten Follikels	Korrelationsanalyse
Zusammenhang zwischen der Zykluslänge in den Behandlungsgruppen und der Östradiol-17 β -Konzentration, der Anzahl kleiner Follikel < 8 mm und dem Durchmesser des dominanten Follikels	Korrelationsanalyse
Vergleich der Östradiol-17 β - und der Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag zwischen den Kontroll- und den Behandlungszyklen	t-Test für verbundene Stichproben
Verlauf der Östradiol-17 β - und der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen
Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Verlauf der Östradiol-17 β - und der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen

3.9 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung soll dargestellt werden, welche ovariellen und hormonellen Veränderungen sich im Verlaufe eines Zyklus ergeben, der zu verschiedenen Zeitpunkten durch die gleichzeitige Gabe eines luteolytischen Hormons und eines die Stimulation der LH- und FSH-Ausschüttung bewirkenden GnRH-Analogons beeinflusst wurde. Des Weiteren werden die auf die Hormongabe folgenden unbeeinflussten Zyklen bezüglich einer Veränderung der Zykluslänge untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Zykluslänge

Die Länge eines Zyklus wurde als Zeitraum zwischen zwei im Ultraschall festgestellten Ovulationen definiert. Insgesamt wurden über den Zeitraum der Studie 36 Zyklen bei sechs Kühen untersucht. Aufgrund der Hormongabe war die Zykluslänge sehr variabel und reichte von acht bis 27 Tagen. In der Behandlungsgruppe 2 (Hormongabe am 14. Zyklustag) ovulierten fünf von sechs Tieren zwei Tage nach der gleichzeitigen Gabe von GnRH und PGF_{2α} und hatten demnach eine Zykluslänge von 15 Tagen (Abbildung 1). In den Behandlungsgruppen 1 (Hormongabe am siebten Zyklustag) und 3 (Hormongabe am 17. Zyklustag) schwankte die Zykluslänge stärker, da einige Kühe zwei Tage, andere bis zu elf Tage nach der Hormongabe ovulierten. Eine Darstellung der individuellen Zykluslängen aller Tiere befindet sich im Anhang (Kapitel 8.1). Kuh 2 zeigte als einziges Tier während der Versuchsreihe einen auf zehn Tage verkürzten Zyklus in einem Kontrollzyklus nach gleichzeitiger Hormongabe.

Die mittlere Zykluslänge in den 18 Kontrollzyklen betrug 20,4 Tage unter Einbezug des verkürzten Zyklus und 21,1 Tage ohne den veränderten Zyklus. Der arithmetische Mittelwert in den drei Kontrollzyklen unterschied sich nicht signifikant (Tabelle 5). Die Länge aller drei Kontrollzyklen lag statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) über dem arithmetischen Mittel der Behandlungsgruppe 1. Die Zykluslänge der Behandlungsgruppe 3 war mit 21 Tagen vergleichbar lang wie die Kontrollzyklen und unterschied sich deshalb ebenfalls statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) von der Zykluslänge in Behandlungsgruppe 1. Statistisch signifikant ($p < 0,05$) waren die Unterschiede bezüglich der Zykluslänge zwischen den Kontrollzyklen 1 sowie 2 und der Behandlungsgruppe 2. Ein Unterschied zwischen Behandlungsgruppe 2 und dem dritten Kontrollzyklus konnte nicht nachgewiesen werden. Behandlungsgruppe 2 unterschied sich signifikant von der Behandlungsgruppe 3 (Tabelle 5).

Ergebnisse

Tabelle 3: Mittlere Zykluslänge der Versuchskühe in Tagen. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert (x_a) und die Standardabweichung (SA), das Minimum und das Maximum der Kontrollzyklen 1 bis 3 von sechs Kühen.

	Kontrollzyklus 1	Kontrollzyklus 2	Kontrollzyklus 3
$x_a \pm SA$	21,8 \pm 1,9	21,0 \pm 3,2	18,5 \pm 4,6
Minimale Zykluslänge	20	18	10
Maximale Zykluslänge	25	27	23

Tabelle 4: Mittlere Zykluslänge der Versuchskühe in Tagen. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert (x_a) und die Standardabweichung (SA), das Minimum und das Maximum in den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen 1 bis 3 in Tagen von sechs Kühen.

	Behandlungs- gruppe 1	Behandlungs- gruppe 2	Behandlungs- gruppe 3
$x_a \pm SA$	12,2 \pm 4,6	15,5 \pm 1,2	21,0 \pm 3,3
Minimale Zykluslänge	8	15	18
Maximale Zykluslänge	17	18	26

Tabelle 5: Statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem arithmetischen Mittelwert der Zykluslängen. Dargestellt sind die p-Werte der drei Kontrollzyklen und drei Behandlungsgruppen (n = 6 Kühe).

	Behandlungs- gruppe 1	Behandlungs- gruppe 2	Behandlungs- gruppe 3
Kontrollzyklus 1	p < 0,01	p < 0,05	p > 0,05
Kontrollzyklus 2	p < 0,01	p < 0,05	p > 0,05
Kontrollzyklus 3	p < 0,01	p > 0,05	p > 0,05

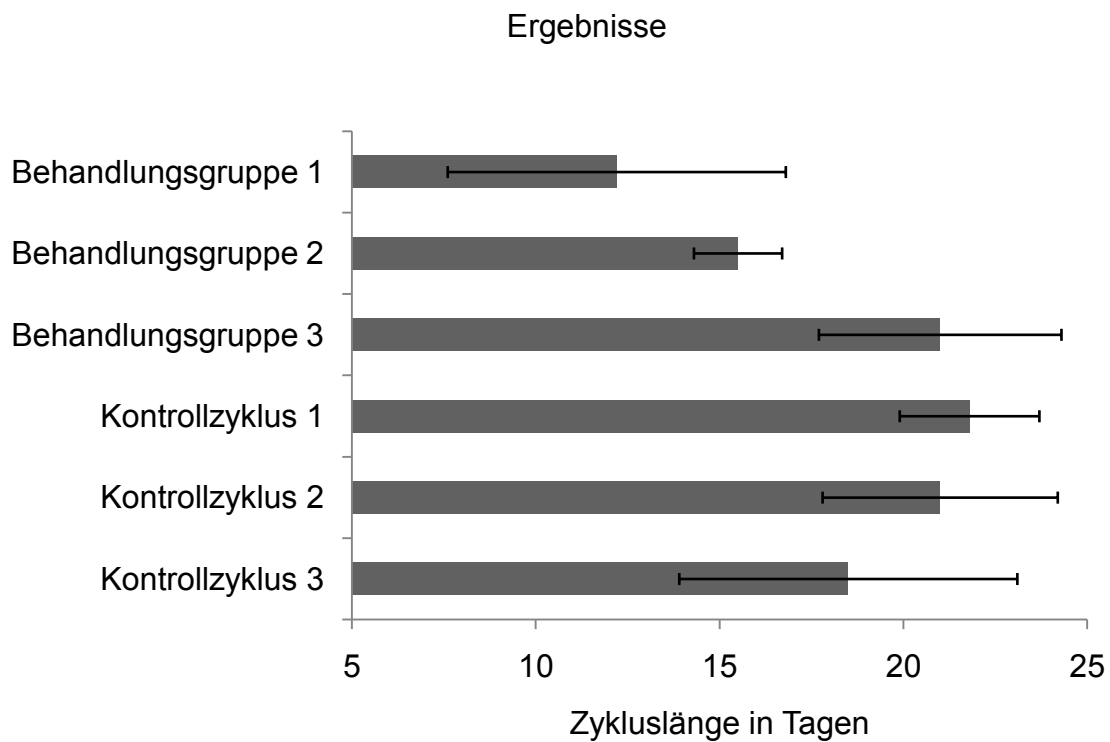


Abbildung 1: Zykluslängen im Vergleich. Dargestellt sind die arithmetischen Mittelwerte der einzelnen Gruppen in Tagen sowie die Standardabweichung von sechs Kühen (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

4.2 Nachweis des Corpus luteum

Der erstmalige Nachweis eines Corpus luteum gelang zu Beginn eines Zyklus an unterschiedlichen Untersuchungstagen. In 13 (36,1 %) Fällen war schon am ersten Zyklustag, dem Tag der Ovulation, eine gelbkörperähnliche Struktur mittels Ultraschall nachweisbar (Abbildungen 2). Bei 21 (58,3 %) Zyklen war dies am dritten Tag der Fall (Abbildung 3), nur in zwei (5,6 %) Fällen dauerte es bis zum fünften Tag, bis ein Corpus luteum identifiziert werden konnte (Tabelle 6).

Ergebnisse

Tabelle 6: Darstellbarkeit des Corpus luteum innerhalb der ersten sieben Zyklustage. Angegeben ist die absolute Anzahl sowie der prozentuale Anteil der erstmaligen sonographischen Nachweisbarkeit nach einer Ovulation, unterschieden nach dem Zyklustag dieses Nachweises in 36 Zyklen von sechs Kühen.

Zyklustag	Anzahl der Nachweise
Tag 1	13 (36,1 %)
Tag 3	21 (58,3 %)
Tag 5	2 (5,6 %)

Ab dem 18. Tag wurde in den 18 Kontrollzyklen eine Ovulationskontrolle per Ultraschall durchgeführt, bei der auch das Corpus luteum nachgewiesen wurde (Abbildungen 4 und 5). Die Verkleinerung des Corpus luteum am Ende der Kontrollzyklen begann teilweise am 19. Zyklustag, spätestens jedoch am 22. Zyklustag. Im Mittel war eine sonographisch darstellbare Rückbildung am 19. Tag nachweisbar. Reste des Gelbkörpergewebes waren durchschnittlich 2,9 Tage nach der ersten Feststellung einer Rückbildung verschwunden (Tabelle 7, Abbildung 6). Bei Kuh 3 war das Corpus luteum schon bei Beginn der Ovulationskontrolle am 18. Tag des ersten Kontrollzyklus nicht mehr darzustellen. Im auf zehn Tage verkürzten Kontrollzyklus 3 der Kuh 2 begann eine sichtbare Gelbkörperrückbildung schon am neunten Zyklustag, das Corpus luteum blieb jedoch weitere vier Tage in Resten darstellbar. In zehn von 18 Fällen waren Reste des Gelbkörpers eines vorangegangenen Zyklus noch am ersten Tag des Folgezyklus nachweisbar, in je einem Fall am dritten beziehungsweise fünften Tag und in einem Fall noch am siebten Tag des folgenden Zyklus.

Ergebnisse

Tabelle 7: Verlauf der sonographisch nachweisbaren Gelbkörperrückbildung in den Kontrollzyklen. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung des ersten Zyklustages, an dem eine Verkleinerung des Corpus luteum sichtbar war, sowie die mittlere Dauer der Rückbildung in Tagen in 18 Kontrollzyklen von sechs Kühen.

	Beginn	Dauer
Kontrollzyklus 1	20,2 ± 0,5	3,6 ± 2,5
Kontrollzyklus 2	19,5 ± 1,4	2,5 ± 1,4
Kontrollzyklus 3	19,4 ± 4,4	3,0 ± 1,1

Nach der Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ ließ sich bei allen Kühen die Gelbkörperrückbildung mittels Ultraschall verfolgen. Diese begann durchschnittlich 1,8 Tage nach der Hormonapplikation in Behandlungsgruppe 1, 1,6 Tage in Behandlungsgruppe 2 und 1,3 Tage in Behandlungsgruppe 3. Die Dauer betrug im Mittel aller Behandlungsgruppen 3,7 Tage und war damit länger als bei spontan einsetzender Luteolyse.

Tabelle 8: Verlauf der sonographisch nachweisbaren Gelbkörperrückbildung nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Applikation. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung des ersten Zyklustages, an dem eine Verkleinerung des Corpus luteum sichtbar war, sowie die mittlere Dauer der Rückbildung in Tagen in 18 Zyklen von sechs Kühen (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

	Beginn	Dauer
Behandlungsgruppe 1	8,8 ± 1,0	4,0 ± 3,8
Behandlungsgruppe 2	15,6 ± 0,5	3,5 ± 0,8
Behandlungsgruppe 3	18,3 ± 0,5	3,5 ± 2,0

Ergebnisse

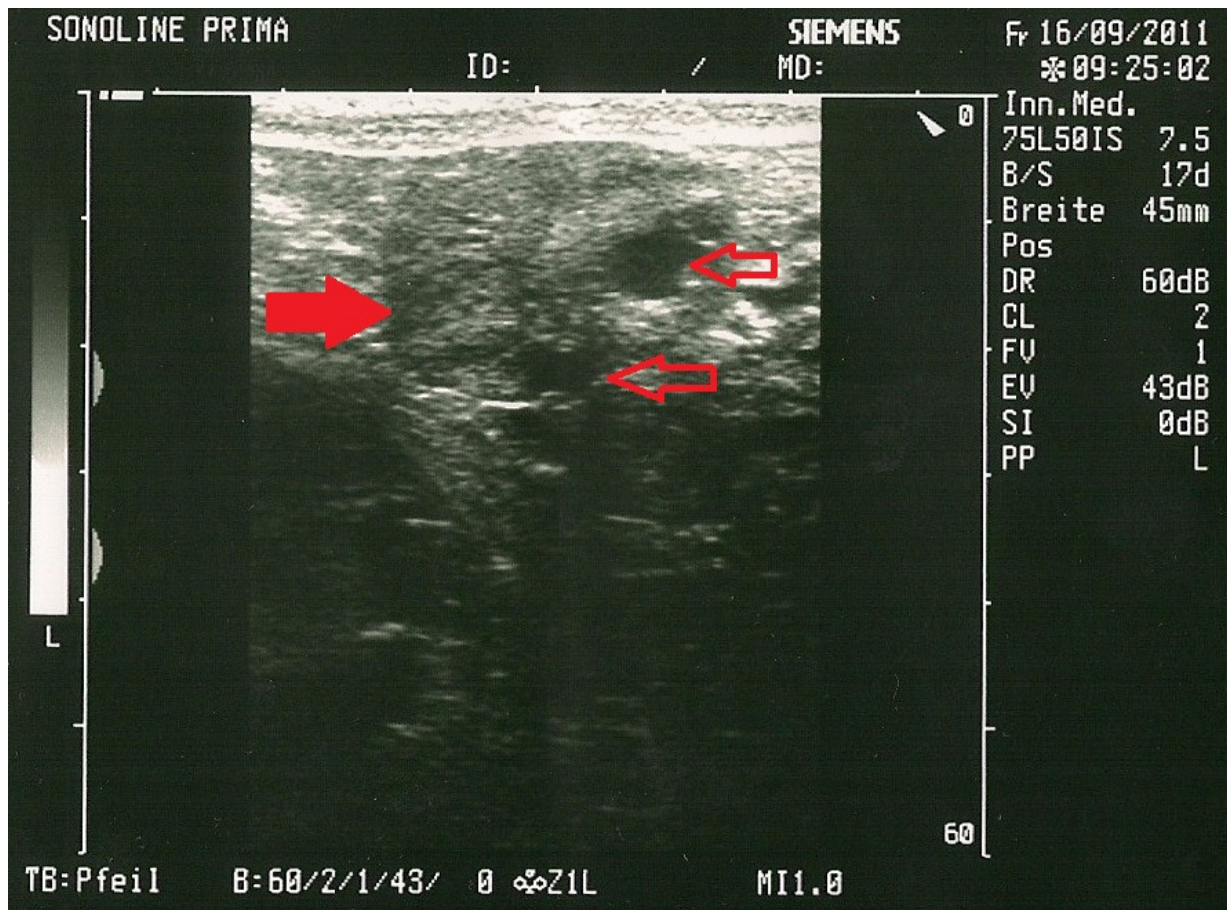


Abbildung 2: Ultraschallbild eines Corpus luteum in der Anbildungsphase am ersten Tag post ovulationem (gefüllter Pfeil). Außerdem sichtbar sich zwei kleine Follikel der ersten Follikelwelle (offene Pfeile).

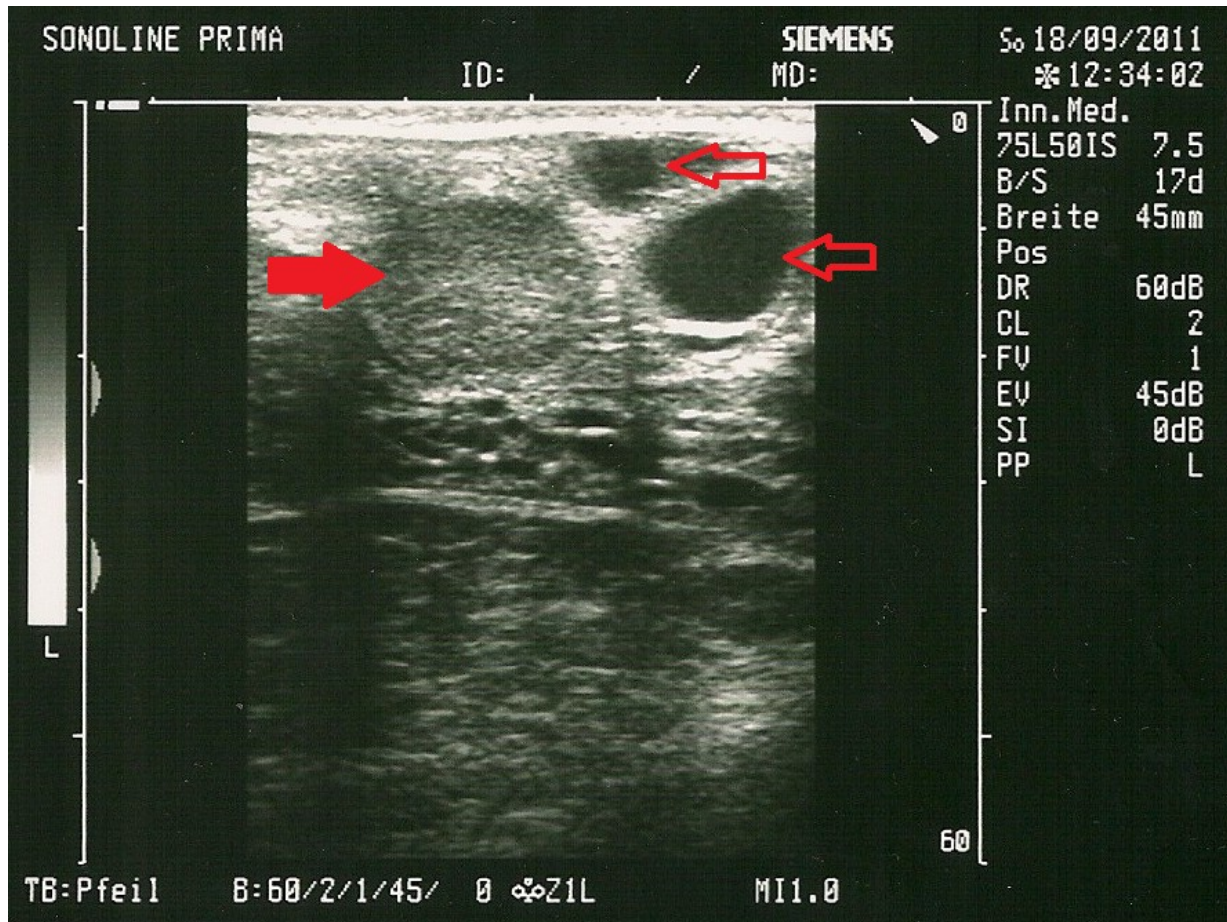


Abbildung 3: Ultraschallbild eines Corpus luteum in der Anbildungsphase am dritten Tag post ovulationem (gefüllter Pfeil). Ebenfalls sichtbar sind zwei mittelgroße Follikeln der ersten Follikelwelle (offene Pfeile).

Ergebnisse

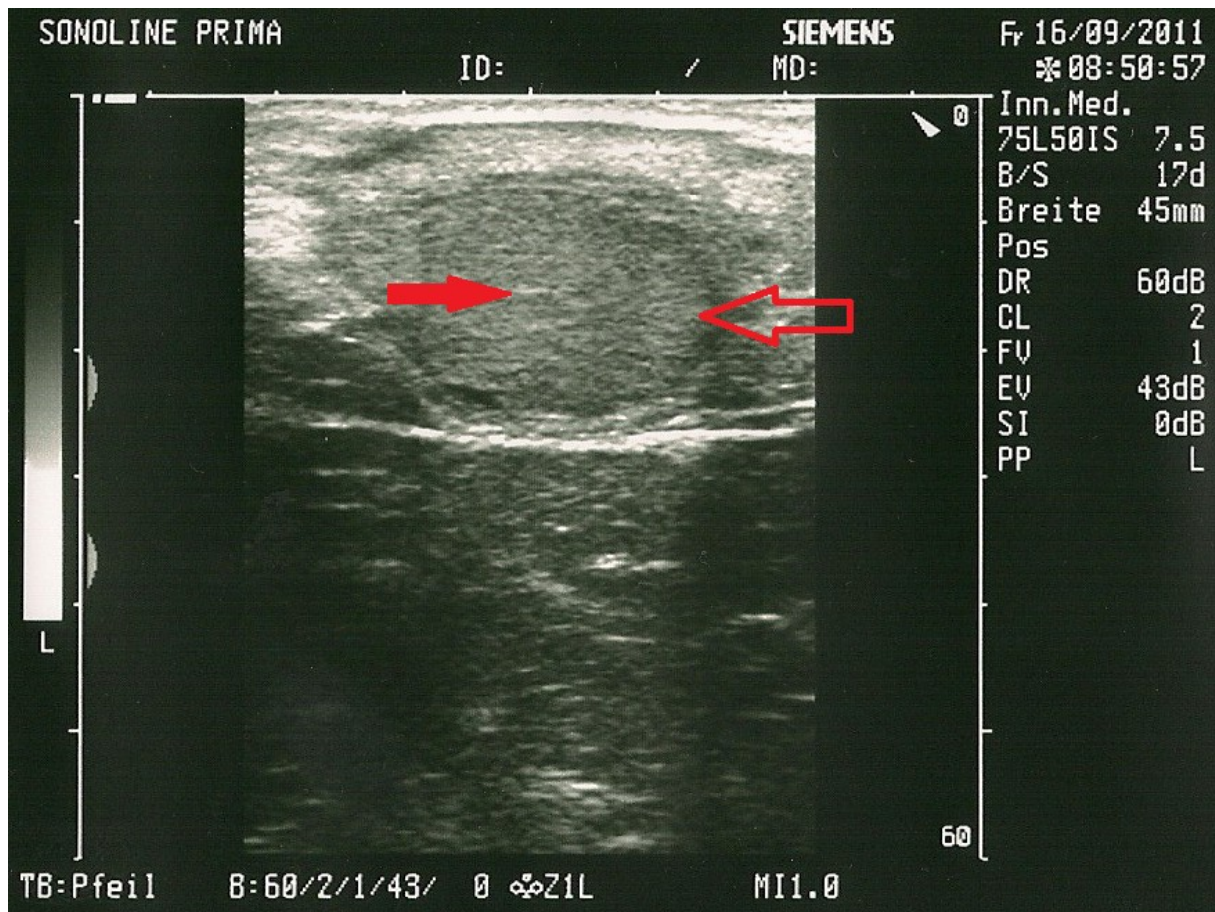


Abbildung 4: Ultraschallbild eines Corpus luteum in der Blütephase am neunten Zyklustag (offener Pfeil) mit hyperechogener Linie (gefüllter Pfeil).

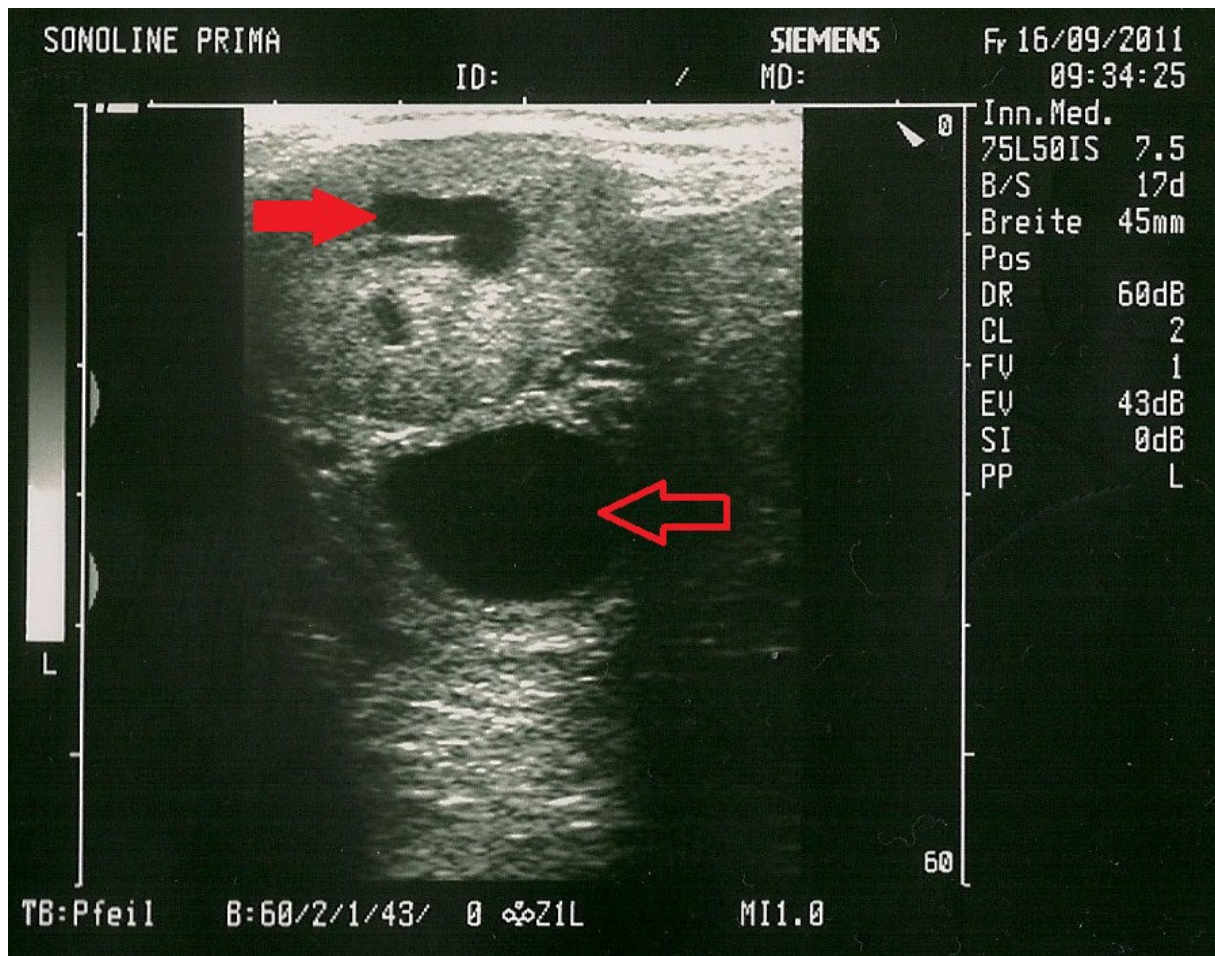


Abbildung 5: Ultraschallbild eines Corpus luteum mit zentralem flüssigkeitsgefülltem Hohlraum (gefüllter Pfeil). Auf dem Ovar befindet sich außerdem ein dominanter Follikel (offener Pfeil).

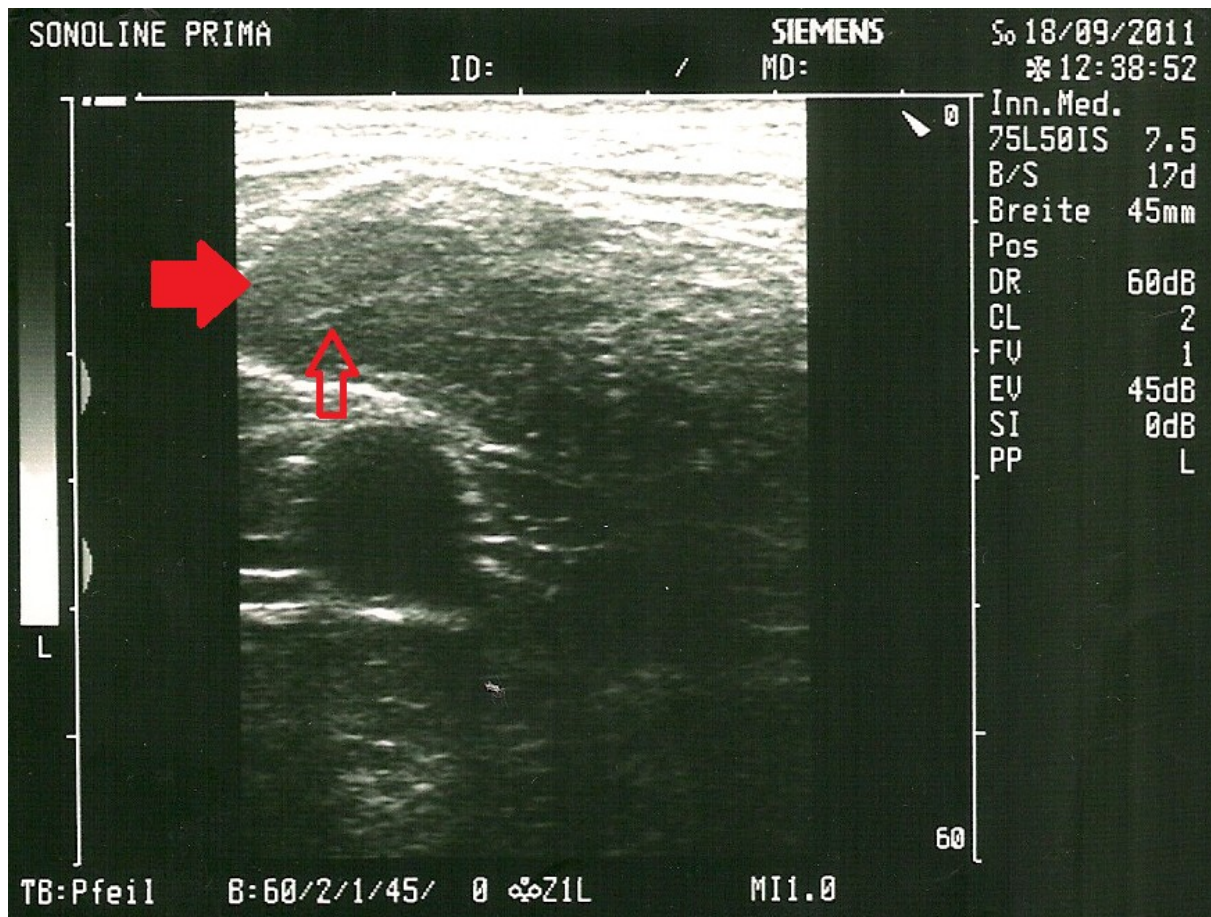


Abbildung 6: Ultraschallbild eines Corpus luteum in der Rückbildungsphase (gefüllter Pfeil). Die hyperechogene Linie in der Mitte des Gelbkörpers ist noch erkennbar (offener Pfeil). Die Rückbildung äußert sich in einer Abnahme der Größe sowie einer undeutlicheren Abgrenzung zum Stroma des Ovars.

4.3 Follikelwellen

Bei drei Kühen ließen sich zwei Follikelwellen feststellen, die anderen drei Tiere wiesen drei Wellen auf (Tabelle 9). Kuh 2 zeigte als einzige Kuh im Versuchszeitraum einen verkürzten Zyklus mit einer Dauer von zehn Tagen. Dieser prägte nur eine einzige Follikelwelle aus, deren dominanter Follikel einen Durchmesser von 13 mm besaß. Kühe mit zwei Wellen ovulierten im Mittel der drei Kontrollzyklen kleinere Follikel von 13,4 mm Durchmesser, während bei dreiwelligen Tieren durchschnittlich 14,6 mm große Follikel zur Ovulation gelangten. In Tabelle 10 sind die durchschnittlichen maximalen Follikeldurchmesser der Kontrollzyklen 2 und 3 für die einzelnen Follikelwellen aufgeführt. Auch hier wird deutlich, dass zweiwellige Kühe kleinere (Durchmesser 14,4 mm) Follikel ovulierten als dreiwellige (Durchmesser 15,2 mm).

Unabhängig von der Anzahl der Wellen pro Zyklus erreichte die erste Follikelwelle innerhalb der ersten acht Tage nach der Ovulation ihre maximale Ausprägung. Bei Kühen mit insgesamt zwei Wellen bildete sich aus der nächsten Welle durchschnittlich am 19. Zyklustag der Graaf'sche Follikel. Bei Kühen mit drei Wellen erreichte der dominante Follikel der dritten Welle seinen maximalen Durchmesser 20,8 Tage nach der letzten Ovulation. Zweiwellige Kontrollzyklen waren, ohne Berücksichtigung des verkürzten Zyklus, mit durchschnittlich 20,8 Tagen kürzer als Zyklen mit drei Wellen (21,3 Tage). Dieser Zusammenhang ließ sich jedoch statistisch nicht belegen ($p = 0,34$).

Tabelle 9: Anzahl der Follikelwellen der einzelnen Kühe in den Kontrollzyklen 2 und 3.

	Kontrollzyklus 2	Kontrollzyklus 3
Kuh 1	2 Wellen	2 Wellen
Kuh 2	2 Wellen	1 Welle
Kuh 3	3 Wellen	3 Wellen
Kuh 4	3 Wellen	3 Wellen
Kuh 5	3 Wellen	3 Wellen
Kuh 6	2 Wellen	2 Wellen

Ergebnisse

Tabelle 10: Maximaler Durchmesser des dominanten Follikels einer Welle. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwerte (x_a) der Follikelgröße in Millimetern unterschieden nach der Anzahl der Follikelwellen aus zwölf Zyklen von sechs Kühen.

	1. Welle	2. Welle	3. Welle
x_a bei zwei Wellen	14,8	14,4	-
x_a bei drei Wellen	14,5	14,0	15,2

4.4 Entwicklung der Follikel bis zum siebten Zyklustag

Während der ersten sieben Tage nach festgestellter Ovulation wurde bei allen Kühen in 48stündigen Abständen eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt (Abbildungen 8 und 9), sodass 36 Zyklen zur Auswertung vorlagen. Wie Abbildung 7 zeigt, ließ sich bei den Durchschnittswerten des maximalen Follikeldurchmessers innerhalb der ersten sieben Tage eine steigende Tendenz, bei der Anzahl der kleinen Follikel jedoch eine Verringerung feststellen. Eine negative Korrelation zwischen der Follikelanzahl und dem Durchmesser des dominanten Follikels konnte jedoch nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden. Ein Einfluss einer Hormongabe im vorangegangenen Zyklus auf die Entwicklung der Follikelwelle während der ersten sieben Zyklostage ließ sich im Gesamtdurchschnitt aller Zyklen sowohl beim durchschnittlichen Follikeldurchmesser als auch bei der Anzahl kleiner Follikel nicht feststellen, wie die Tabellen 12 und 13 darstellen. Stellte man den durchschnittlichen Follikeldurchmesser und die Follikelanzahl bei den individuellen Kühen gegenüber, so zeigte sich, dass der Durchmesser nach einer Hormongabe im vorausgegangenen Zyklus größer war, während die Anzahl der Follikel geringer war (Tabelle 14 und 15).

Tabelle 11: Durchschnittliche Follikelgröße in Millimetern und Follikelanzahl vom ersten bis zum siebten Zyklustag. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 36 Zyklen von sechs Kühen.

	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7
Follikeldurchmesser	10,6 ± 2,0	10,7 ± 2,2	11,6 ± 2,4	12,9 ± 2,2
Follikelanzahl	11,3 ± 5,3	10,3 ± 4,7	7,8 ± 4,7	6,1 ± 4,1

Ergebnisse

Tabelle 12: Durchschnittlicher Follikeldurchmesser in Millimetern vom ersten bis zum siebten Zyklustag. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 36 Zyklen von sechs Kühen. Unterschieden wird zwischen Zyklen, denen eine Hormongabe vorausging (zwölf Zyklen) und solchen, denen keine Hormongabe direkt vorausging (24 Zyklen).

	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7
Mit Hormongabe	10,8 ± 2,1	10,7 ± 2,2	12,5 ± 2,1	14,0 ± 2,4
Ohne Hormongabe	11,4 ± 2,1	11,5 ± 2,3	11,6 ± 2,4	12,9 ± 1,8

Tabelle 13: Durchschnittliche Follikelanzahl vom ersten bis zum siebten Zyklustag. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 36 Zyklen von sechs Kühen. Unterschieden wird zwischen Zyklen, denen eine Hormongabe vorausging (zwölf Zyklen) und solchen, denen keine Hormongabe direkt vorausging (24 Zyklen).

	Tag 1	Tag 3	Tag 5	Tag 7
Mit Hormongabe	12,6 ± 4,7	8,5 ± 4,2	6,8 ± 4,0	5,0 ± 4,1
Ohne Hormongabe	10,7 ± 5,5	11,1 ± 4,5	8,4 ± 4,8	6,7 ± 3,5

Tabelle 14: Durchschnittlicher Follikeldurchmesser in Millimetern im Mittel der ersten sieben Zyklustage. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert von sechs individuellen Kühen. Unterschieden wird zwischen Zyklen, denen eine Hormongabe vorausging (zwölf Zyklen) und solchen, denen keine Hormongabe direkt vorausging (24 Zyklen).

	Kuh 1	Kuh 2	Kuh 3	Kuh 4	Kuh 5	Kuh 6
Mit Hormongabe	12,4	11,5	11,8	11,7	12,2	12,9
Ohne Hormongabe	11,5	10,5	10,8	11,1	11,9	12,3

Tabelle 15: Durchschnittliche Follikelanzahl im Mittel der ersten sieben Zyklustage. Dargestellt ist der arithmetische Mittelwert von sechs individuellen Kühen. Unterschieden wird zwischen Zyklen, denen eine Hormongabe vorausging (zwölf Zyklen) und solchen, denen keine Hormongabe direkt vorausging (24 Zyklen).

	Kuh 1	Kuh 2	Kuh 3	Kuh 4	Kuh 5	Kuh 6
Mit Hormongabe	8,4	6,6	13,9	5,6	3,6	11,3
Ohne Hormongabe	11,6	8,6	10,5	6,6	5,3	12,8

Ergebnisse

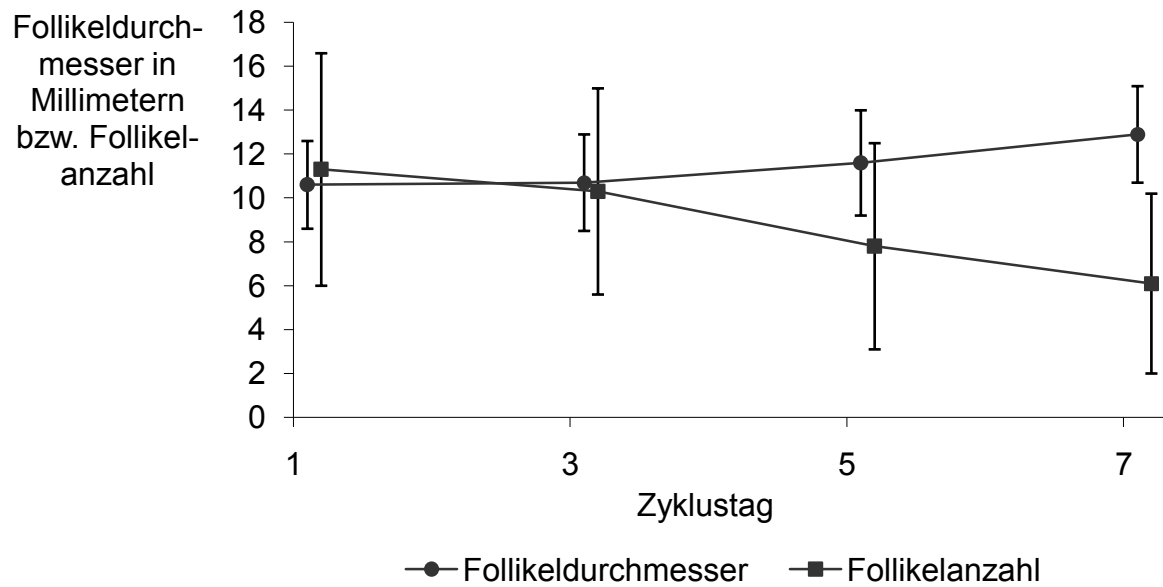


Abbildung 7: Vergleichende Darstellung des durchschnittlichen Durchmessers des dominanten Follikels in Millimetern mit der Anzahl der kleinen Follikel bis zum siebten Zyklustag. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 36 Zyklen von sechs Kühen.

Ergebnisse

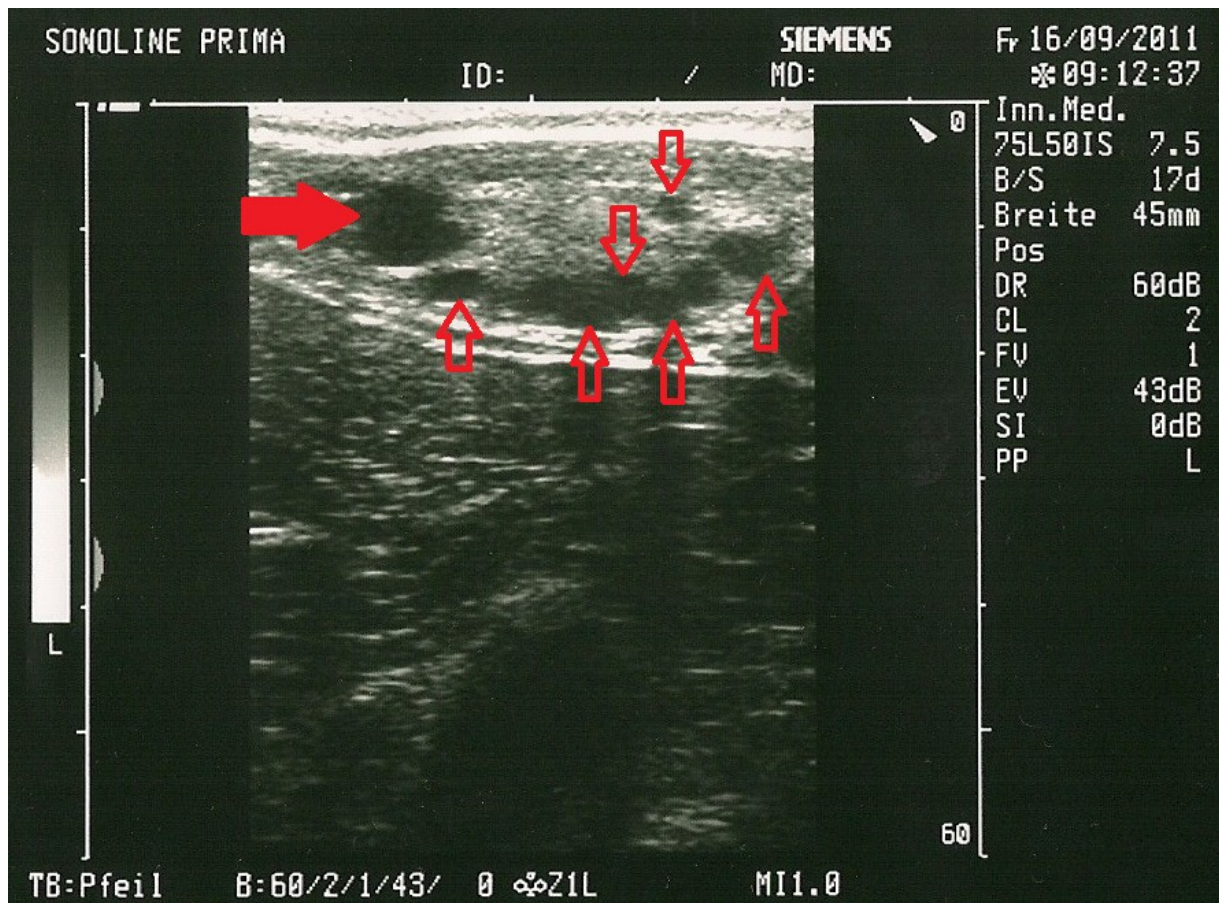


Abbildung 8: Ultraschallbild eines bovinen Ovars mit einem mittelgroßen Follikel (gefüllter Pfeil) sowie mehreren kleinen Follikel (offene Pfeile) einer Welle.

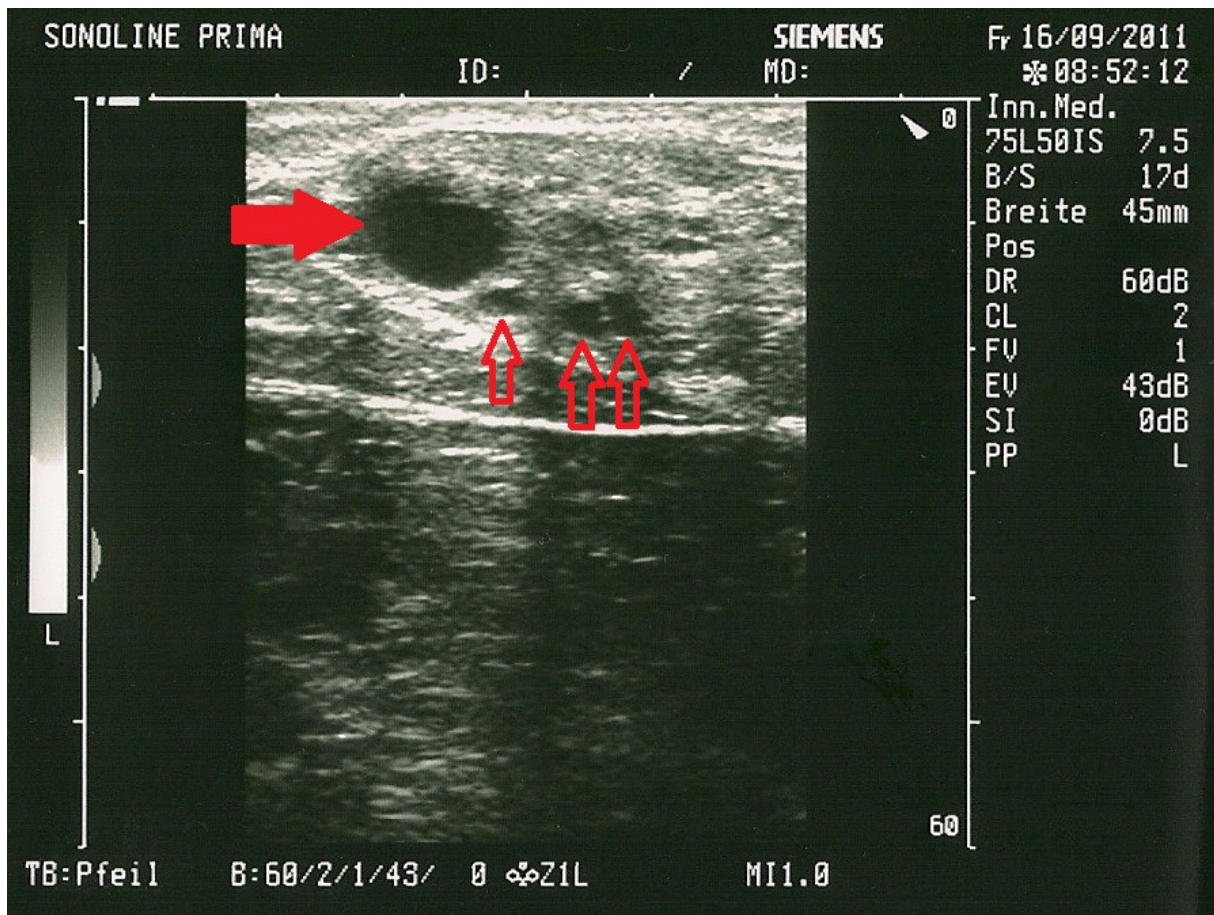


Abbildung 9: Ultraschallbild eines bovinen Ovars mit einem dominanten Follikel (gefüllter Pfeil) sowie drei atretischen Follikeln einer Welle (offene Pfeile).

4.5 Entwicklung der Follikel bei unbeeinflusster Ovulation

Ab dem 18. Zyklustag wurde in den Kontrollzyklen eine Ovulationskontrolle per Ultraschall durchgeführt. Dabei bestand ein Zusammenhang zwischen dem maximalen Follikeldurchmesser und der Anzahl von Follikeln unter 8 mm auf den Ovarien. Wie Tabelle 17 und Abbildung 10 zeigen, gab es weniger kleine Follikel, je größer der dominante Follikel wurde. Eine negative Korrelation zwischen dem Durchmesser des dominanten Follikels und der Follikelanzahl war jedoch nicht statistisch zu belegen. Die Schwankungen ab Tag 24 ergaben sich aus der Tatsache, dass zu diesem Zeitpunkt nur noch zwei Zyklen zur Auswertung vorlagen, da alle anderen Tiere vorher ovuliert hatten. Im Durchschnitt erreichte der Graaf'sche Follikel einen maximalen präovulatorischen Durchmesser von 14 mm (Tabelle 16).

Ergebnisse

Tabelle 16: Präovulatorischer Follikeldurchmesser in Millimetern. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert sowie die Standardabweichung des maximalen präovulatorischen Follikeldurchmessers für je sechs Kühe pro Gruppe sowie der Gesamtdurchschnitt aller 18 Kontrollzyklen.

Kontrollzyklus 1	$13,2 \pm 2,3$
Kontrollzyklus 2	$15,0 \pm 1,3$
Kontrollzyklus 3	$13,8 \pm 1,5$
Gesamtdurchschnitt	$14,0 \pm 1,8$

Tabelle 17: Durchschnittliche Follikeldurchmesser in Millimetern sowie die Follikelanzahl ab dem 18. Zyklustag. Angegeben sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 18 Kontrollzyklen von sechs Kühen.

	Tag 18	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22
Follikeldurchmesser	$11,9 \pm 2,1$	$12,9 \pm 2,3$	$13,5 \pm 1,9$	$13,2 \pm 2,4$	$13,6 \pm 2,2$
Follikelanzahl	$8,3 \pm 4,5$	$8,7 \pm 4,9$	$6,9 \pm 3,4$	$7,0 \pm 3,8$	$5,4 \pm 3,2$

	Tag 23	Tag 24	Tag 25	Tag 26	Tag 27
Follikeldurchmesser	$13,0 \pm 2,0$	$11,0 \pm 1,4$	$11,5 \pm 2,1$	16,0	15,0
Follikelanzahl	$4,5 \pm 4,2$	$10,0 \pm 9,9$	$7,5 \pm 6,4$	5,0	6,0

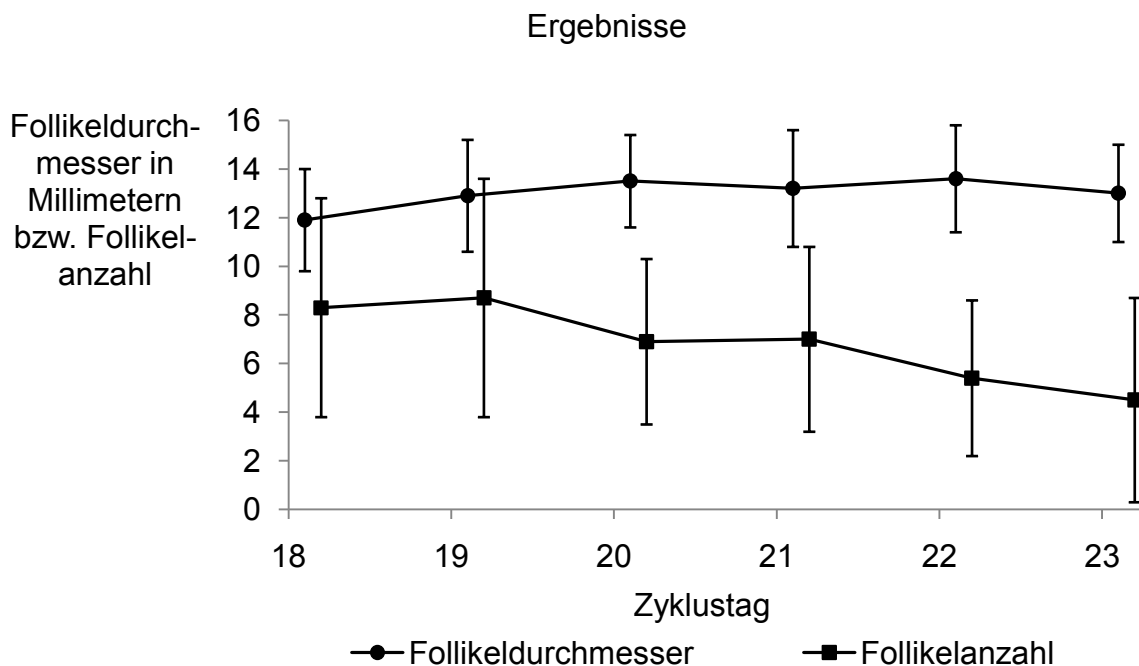


Abbildung 10: Verlauf des durchschnittlichen Follikeldurchmessers in Millimetern sowie der Follikelanzahl ab dem 18. Zyklustag. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung aus 18 Kontrollzyklen von sechs Kühen.

4.6 Entwicklung der Follikel nach Hormongabe

Ausgewertet wurden 18 durch Hormongaben beeinflusste Zyklen bei sechs Kühen. Der Gesamtdurchschnitt des maximalen präovulatorischen Follikeldurchmessers (Tabelle 18) war mit 11,7 mm geringer als in den Kontrollzyklen (14 mm; Tabelle 16). Betrachtete man den Durchmesser des dominanten Follikels im Gesamtdurchschnitt aller 18 Zyklen, so zeigte sich ein Absinken zwischen dem ersten und vierten Tag nach der Hormongabe (Tabelle 19 und Abbildung 11). Am fünften Tag nach der Hormongabe ließ sich ein erneuter Anstieg des durchschnittlichen Follikeldurchmessers feststellen. Im Vergleich der drei Behandlungsgruppen untereinander zeigte sich bei Behandlungsgruppe 1 (Hormongabe am siebten Zyklustag) ein verstärktes Absinken des Follikeldurchmessers auf 8 mm am vierten Tag nach der Hormongabe. Unterschiede zwischen den drei Behandlungszyklen waren aufgrund der Tatsache, dass nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt ein dominanter Follikel mit einem Durchmesser von über 8 mm vorlag, nur schwach signifikant. Die Veränderungen des mittleren Follikeldurchmesser bezüglich des Zyklustages nach der Hormongabe waren statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die Anzahl kleiner Follikel stieg bis zum zweiten Tag nach der Hormongabe stark an, blieb dann auf einem hohen Niveau und sank am fünften Tag, zugleich mit dem

Ergebnisse

Anstieg des Follikeldurchmessers, wieder ab. Die Veränderung der Follikelanzahl bezüglich des Zyklustages nach der Hormongabe war hochsignifikant ($p < 0,0001$). Zwischen den drei Behandlungsgruppen gab es keine statistisch nachweisbaren Unterschiede.

Unterteilte man die Gesamtdatenmenge in Zyklen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormonapplikation eine Ovulation festgestellt wurde (zehn Zyklen), und solche, bei denen eine Ovulation später stattfand (acht Zyklen), ergaben sich Unterschiede zwischen diesen Teilgruppen. Bei Tieren, die bis zum zweiten Tag nach der Hormongabe ovulierten, ließ sich eine leichte Vergrößerung des Graaf'schen Follikels vom Tag der Hormonapplikation bis zum ersten Tag danach von durchschnittlich 11,6 mm auf 12 mm feststellen (Tabelle 21). Zwischen dem ersten und zweiten Tag nach der Hormongabe zeigte sich ein deutlicher Abfall des durchschnittlichen Follikeldurchmessers von 12 mm auf 10,5 mm. Auch in diesen Zyklen stieg der durchschnittliche Follikeldurchmesser am fünften Tag an. Die Anzahl der kleinen Follikel stieg nach der Ovulation stark an, um nachfolgend wieder leicht zu sinken. In Zyklen mit einer Ovulation zu einem späteren Zeitpunkt als dem zweiten Tag nach der Hormongabe zeigte sich bis zum vierten Tag einen Abfall des durchschnittlichen Follikeldurchmessers bis auf 9 mm und nachfolgend ein erneuter Anstieg (Tabelle 22). Mit der Anzahl kleiner Follikel verhielt es sich andersherum, diese stieg bis zum vierten Tag an und sank nachfolgend ab. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des dominanten Follikels oder der Follikelanzahl am Tag der Hormongabe mit dem Ovulationszeitpunkt festgestellt.

In der Behandlungsgruppe 1 ovulierten drei Kühe am zweiten Tag nach der Hormongabe. Alle drei Tiere wiesen in den Kontrollzyklen zwei Follikelwellen auf. In dieser Behandlungsgruppe konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Follikelwellen und dem Ovulationszeitpunkt nach der Hormongabe festgestellt werden ($p = 0,034$). In den Behandlungsgruppe 2 und 3 konnte ein solcher Zusammenhang nicht statistisch belegt werden.

Ergebnisse

Tabelle 18: Präovulatorischer Follikeldurchmesser in Millimetern. Angegeben ist der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung des maximalen Durchmessers für je sechs Kühe pro Behandlungsgruppe sowie der Gesamtdurchschnitt (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

Behandlungsgruppe 1	13,5 ± 1,6
Behandlungsgruppe 2	11,2 ± 2,9
Behandlungsgruppe 3	10,3 ± 1,5
Gesamtdurchschnitt	11,7 ± 2,4

Tabelle 19: Durchschnittlicher Durchmesser des dominanten Follikels in Millimetern. Angegeben sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung vom Tag der Hormongabe (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Hormongabe bei sechs Kühen je Gruppe.

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Behandlungsgruppe 1	11,3 ± 2,2	11,3 ± 2,8	11,0 ± 0,0	9,5 ± 0,7	8,0 ± 0,0	10,8 ± 0,8
Behandlungsgruppe 2	11,3 ± 2,9	11,8 ± 2,8	10,0 ± 2,6	10,2 ± 2,8	10,6 ± 1,5	11,2 ± 2,0
Behandlungsgruppe 3	11,5 ± 1,3	11,0 ± 1,0	10,8 ± 1,3	9,6 ± 0,6	9,8 ± 1,1	11,4 ± 1,7
Durchschnitt	11,4 ± 2,2	11,4 ± 2,3	10,5 ± 1,9	9,8 ± 1,8	9,7 ± 1,5	11,1 ± 1,5

Tabelle 20: Durchschnittliche Anzahl kleiner Follikel. Angegeben sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung vom Tag der Hormongabe (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Hormongabe bei sechs Kühen je Gruppe.

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Behandlungsgruppe 1	8,7 ± 3,7	9,0 ± 4,8	13,0 ± 5,5	10,8 ± 4,1	13,0 ± 4,3	9,0 ± 6,1
Behandlungsgruppe 2	6,7 ± 4,7	6,3 ± 4,3	11,2 ± 6,4	10,3 ± 5,5	10,3 ± 4,5	9,3 ± 6,5
Behandlungsgruppe 3	9,0 ± 3,0	11,0 ± 4,7	11,7 ± 4,5	12,0 ± 3,7	12,0 ± 4,2	7,8 ± 3,4
Durchschnitt	7,1 ± 3,8	8,8 ± 4,8	11,9 ± 5,3	11,1 ± 4,3	11,8 ± 4,2	8,7 ± 5,2

Ergebnisse

Tabelle 21: Durchschnittlicher Durchmesser des dominanten Follikels in Millimetern sowie die Anzahl kleiner Follikel. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung vom Tag der Hormongabe (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Hormongabe von Kühen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormongabe eine Ovulation festgestellt wurde (zehn Zyklen).

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Durchmesser	11,6 ± 2,2	12,0 ± 2,2	10,5 ± 2,5	10,4 ± 2,7	9,9 ± 1,8	10,9 ± 1,5
Anzahl	7,4 ± 4,2	8,2 ± 4,2	12,1 ± 4,9	12,0 ± 4,7	10,6 ± 4,5	10,0 ± 6,1

Tabelle 22: Durchschnittlicher Durchmesser des dominanten Follikels in Millimetern sowie die Anzahl kleiner Follikel. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung vom Tag der Hormongabe (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Hormongabe von Kühen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormongabe keine Ovulation festgestellt wurde (acht Zyklen).

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Durchmesser	11,0 ± 2,2	10,6 ± 2,3	10,4 ± 0,9	9,4 ± 0,5	9,0 ± 1,2	10,8 ± 1,3
Anzahl	6,8 ± 3,5	9,5 ± 5,6	11,8 ± 6,0	9,9 ± 3,6	14,3 ± 3,4	7,2 ± 3,9

Ergebnisse

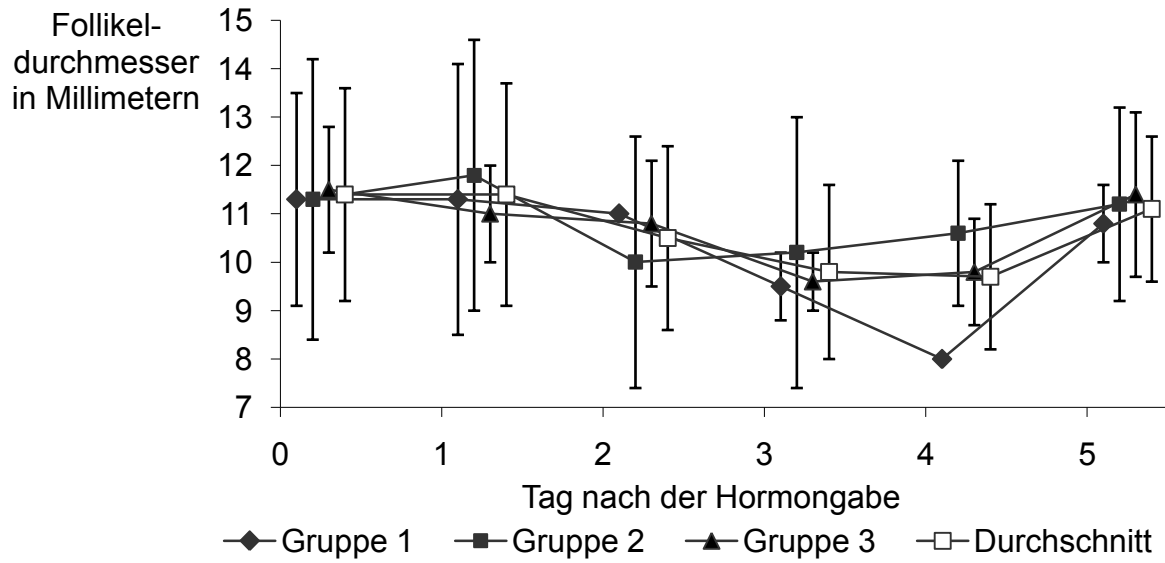


Abbildung 11: Verlauf des durchschnittlichen Durchmessers des dominanten Follikels in Millimetern. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bis zum fünften Tag nach der Hormongabe bei sechs Kühen je Behandlungsgruppe (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

Ergebnisse

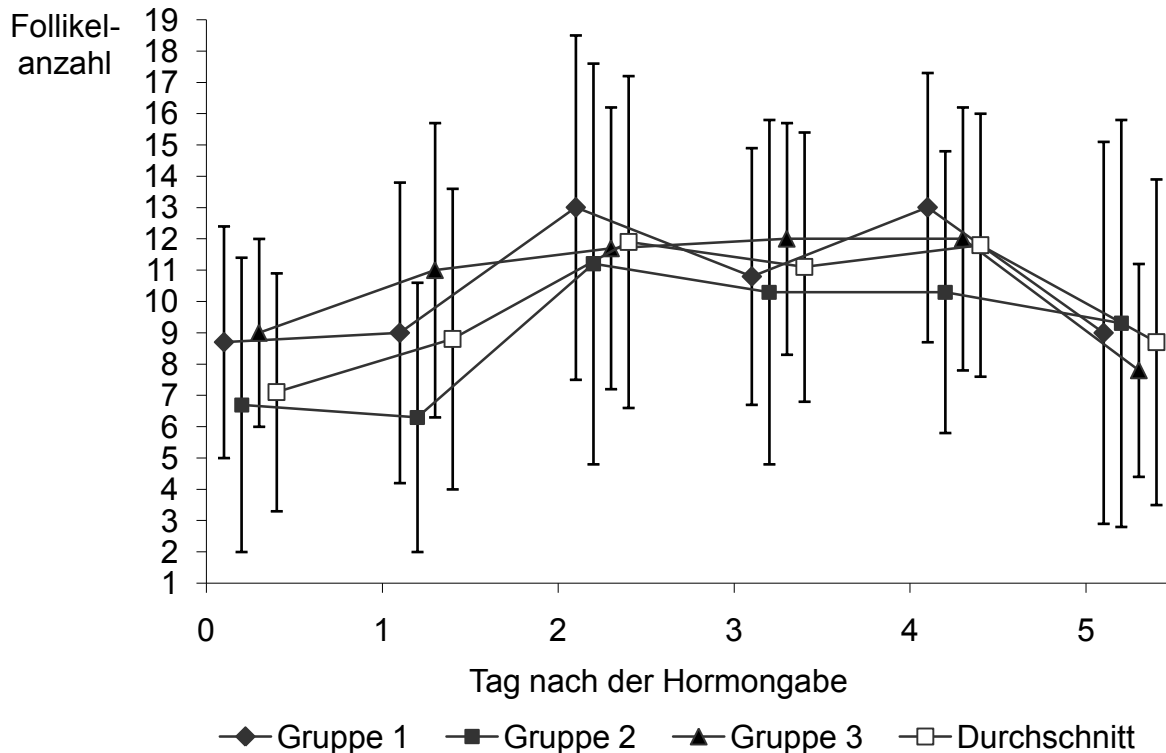


Abbildung 12: Verlauf der durchschnittlichen Anzahl kleiner Follikel. Dargestellt sind der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung bis zum fünften Tag nach der Hormongabe bei sechs Kühen je Behandlungsgruppe (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

4.7 Lokalisation der Ovulation

Es fanden insgesamt 21 Ovulationen auf dem rechten und 21 Ovulationen auf dem linken Ovar statt (Tabelle 23). In den Kontrollzyklen ovulierten 14 (58,3 %) Kühe links und zehn (41,7 %) rechts. In den hormonbeeinflussten Zyklen war das Verhältnis andersherum, es fanden sieben (38,9 %) Ovulationen auf dem linken Ovar statt und elf (61,1 %) auf dem rechten. In den Kontrollzyklen 2 und 3 erschienen 18 der 29 (62,1 %) beobachteten Follikelwellen auf dem linken Ovar, wohingegen elf (37,9 %) auf dem rechten Ovar gebildet wurden.

Tabelle 23: Verteilung der Ovulationslokalisation auf den beiden Ovarien. Dargestellt sind absolute und relative Werte bezogen auf 36 Zyklen von sechs Kühen, unterteilt nach Kontrollzyklen und Zyklen mit Hormongabe.

	linkes Ovar	rechtes Ovar
Gesamt	21 (50,0 %)	21 (50,0 %)
Kontrollzyklen	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)
Behandlungsgruppen	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)

4.8 Endokrinologische Parameter

4.8.1 Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag

Es wurden im Studienverlauf 36 am ersten Zyklustag entnommene Blutproben ausgewertet. Dabei wurden bei sechs Kühen jeweils in drei Kontrollzyklen und in drei durch Hormongaben beeinflussten Zyklen Proben gewonnen. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag in Kontrollzyklen verglichen mit den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen festgestellt ($p = 0,12$). In 34 von 36 (95,2 %) Untersuchungen befand sich die Progesteronkonzentration im Serum am Tag der Ovulation unter 3 nmol/l. In zwei Fällen war eine Progesteronkonzentration von über 3 nmol/l (Kontrollzyklus 1 mit 10,27 nmol/l und Behandlungsgruppe 1 mit 7,93 nmol/l der Kuh 3, siehe Kapitel 8.3.3.1, Tabelle 33) nachweisbar. Der geometrische Mittelwert und die Streufaktoren der einzelnen Zyklen sowie die minimale und maximale Konzentration sind in Tabelle 24 und Abbildung 13 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 24: Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert (x_g) mit positiven und negativen Streufaktoren (SF) sowie minimale und maximale Konzentration in nmol/l bezogen auf 36 Ovulationen bei sechs Kühen.

	x_g	+ SF	- SF	Maximum	Minimum
Kontrollzyklus 1	1,3	4,2	0,4	10,3	0,4
Kontrollzyklus 2	1,0	1,6	0,6	2,1	0,5
Kontrollzyklus 3	1,3	2,0	0,9	2,8	0,9
Behandlungsgruppe 1	1,2	3,1	0,4	7,9	0,7
Behandlungsgruppe 2	0,8	1,5	0,4	2,5	0,5
Behandlungsgruppe 3	0,5	0,9	0,3	1,0	0,2

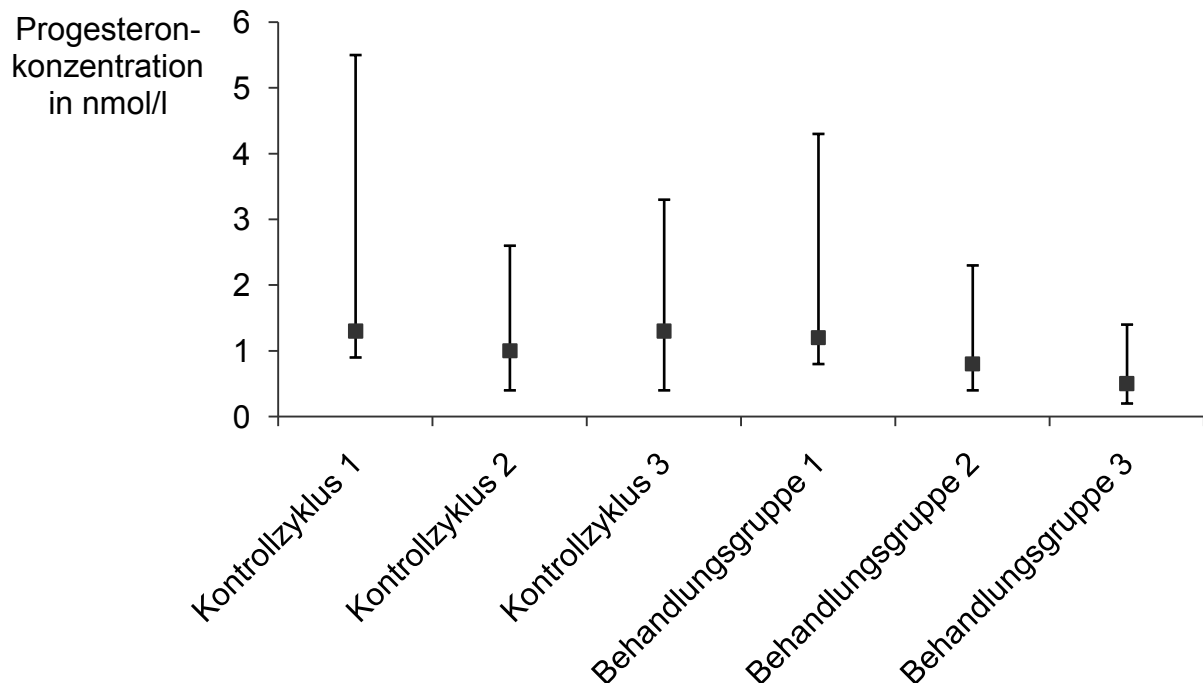


Abbildung 13: Durchschnittliche Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag. Dargestellt sind der geometrische Mittelwert mit positiven und negativen Streufaktoren in nmol/l in den drei Kontrollzyklen sowie den drei Behandlungszyklen für je sechs Kühe.

4.8.2 Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag

Es wurden 36 am ersten Zyklustag entnommene Blutproben ausgewertet. Dabei wurden bei sechs Kühen jeweils in drei Kontrollzyklen und in drei durch Hormongaben beeinflussten Zyklen Proben gewonnen. Statistisch signifikante

Ergebnisse

Unterschiede der Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag zwischen den Kontrollzyklen und den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen konnten nicht nachgewiesen werden ($p = 0,56$). Am Tag der Ovulation lag die Östradiol-17 β -Konzentration im Blutserum bei durchschnittlich 15,6 pmol/l. Der höchste gemessene Wert betrug 38,2 pmol/l. In fünf von 36 (13,9 %) Fällen lag die Konzentration unter der Nachweisgrenze von 7,3 pmol/l. Der geometrische Mittelwert mit Streufaktoren in den einzelnen Zyklen sowie minimale und maximale Konzentration sind in Tabelle 25 und Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 25: Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert (x_g) mit positiven und negativen Streufaktoren (SF) sowie minimale und maximale Konzentration in pmol/l bezogen auf 36 Ovulationen bei sechs Kühen.

	x_g	+ SF	- SF	Maximum	Minimum
Kontrollzyklus 1	19,2	68,1	5,4	29,4	11,7
Kontrollzyklus 2	18,9	28,5	12,5	38,2	10,3
Kontrollzyklus 3	8,0	20,0	3,2	29,4	3,7
Behandlungsgruppe 1	15,5	31,4	7,7	29,4	3,7
Behandlungsgruppe 2	13,4	21,0	8,6	26,4	7,3
Behandlungsgruppe 3	18,3	47,4	7,1	38,2	3,7

Ergebnisse

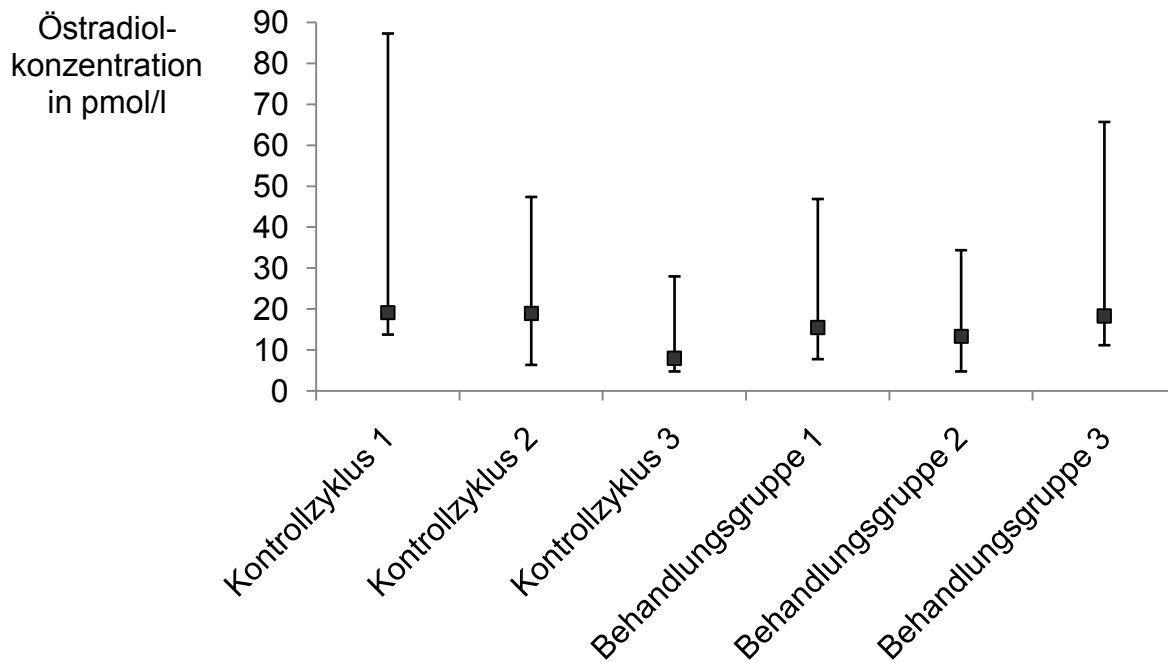


Abbildung 14: Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert mit positiven und negativen Streufaktoren in pmol/l in den drei Kontrollzyklen sowie den drei Behandlungszyklen für je sechs Kühe.

4.8.3 Progesteronkonzentration nach der Hormongabe

In den 18 durch Hormongaben beeinflussten Zyklen bei sechs Kühen ließ sich schon am ersten Tag nach der Applikation von PGF_{2 α} ein statistisch hochsignifikantes ($p < 0,0001$) Absinken der Serumkonzentration von Progesteron unter die Basalkonzentration von 3 nmol/l feststellen. Die durchschnittliche Konzentration der einzelnen Behandlungsgruppen im Vergleich ist in Tabelle 26 und Abbildung 15 dargestellt. In 16 (88,9 %) der untersuchten Zyklen sank die Konzentration bis zum zweiten Tag nach der Injektion weiter ab. In einem Fall war schon bei der Untersuchung am Tag der Hormongabe ein Wert unter der Basalkonzentration nachweisbar (Tag 17, Behandlungsgruppe 3 der Kuh 6, 1,6 nmol/l, Kapitel 8.3.3.1, Tabelle 36). Ein Anstieg über die Basalkonzentration war in acht der 18 durch Hormongaben beeinflussten Zyklen am fünften Tag nach der Hormongabe zu beobachten (Kapitel 8.3.3.1, Tabelle 34 bis 36, Abbildung 33 bis 35). Bei Kuh 2 stieg die Progesteronkonzentration schon am dritten Tag nach der Hormonapplikation auf 4,8 nmol/l und erreichte am fünften Tag einen Wert von 9,3 nmol/l (Tabelle 34). Es

Ergebnisse

ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Verlauf zwischen den drei Behandlungszyklen nachweisen ($p = 0,31$).

Tabelle 26: Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert der Progesteronkonzentration mit Streufaktor in nmol/l vom Tag der Hormoninjektion (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Injektion bei sechs Kühen je Gruppe (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Behandlungsgruppe 1	$12,7 \pm 1,4$	$1,8 \pm 1,5$	$1,1 \pm 1,6$	$1,5 \pm 2,0$	$2,2 \pm 2,2$	$2,6 \pm 2,8$
Behandlungsgruppe 2	$15,1 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,4$	$1,2 \pm 1,4$	$1,0 \pm 1,8$	$1,7 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,4$
Behandlungsgruppe 3	$11,6 \pm 3,0$	$1,9 \pm 1,5$	$1,2 \pm 1,3$	$0,9 \pm 1,3$	$1,4 \pm 1,5$	$2,7 \pm 2,0$

Ergebnisse

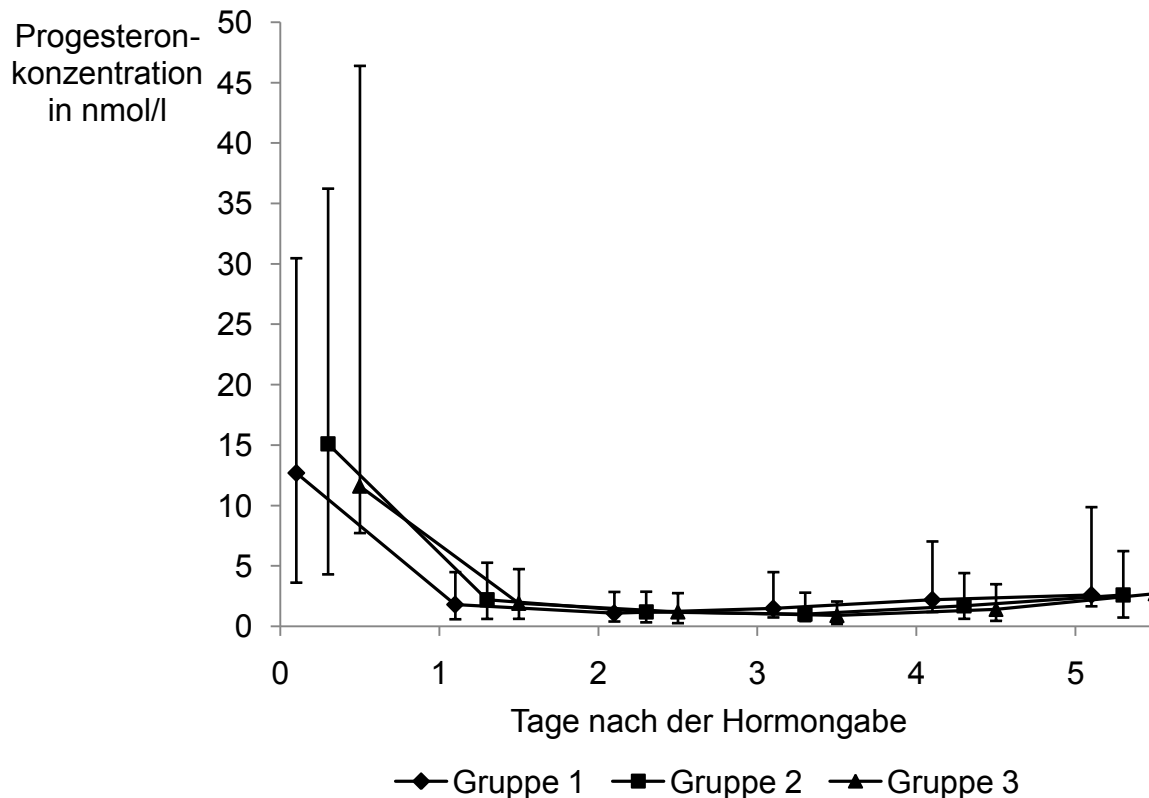


Abbildung 15: Verlauf der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt sind der geometrische Mittelwert mit positiven und negativen Streufaktoren in nmol/l am Tag der Injektion sowie an den folgenden fünf Tagen in der Behandlungsgruppe 1 (Injektion am siebten Zyklustag), Behandlungsgruppe 2 (Injektion am 14. Zyklustag) und Behandlungsgruppe 3 (Injektion am 17. Zyklustag) bei je sechs Kühen.

4.8.4 Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormongabe

Die Östradiol-17 β -Konzentration sank in den drei durch Hormongaben beeinflussten Behandlungsgruppen durch die Hormonapplikation nur geringfügig ab. Vom dritten bis zum fünften Tag nach der Hormongabe stieg die Konzentration wieder leicht an (Tabelle 27). Die Veränderung der Konzentration bezüglich des Zyklustages nach der Hormongabe waren statistisch signifikant ($p = 0,01$). Beim Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen untereinander fiel ein ähnlicher Verlauf zwischen Behandlungsgruppe 1 und Behandlungsgruppe 3 auf, während die Konzentrationen der Behandlungsgruppe 2 insgesamt niedriger lagen. In der Behandlungsgruppe 2 begann ein Anstieg der Konzentration erst ab dem vierten Tag nach der

Ergebnisse

Hormonapplikation, während in den anderen beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg schon ab dem dritten Tag nach der Hormonapplikation zu erkennen war (Kapitel 8.3.3.1, Tabelle 37 bis 39, Abbildung 36 bis 38). Die Unterschiede im Verlauf zwischen den drei Behandlungszyklen waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,68$).

Tabelle 27: Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert der Östradiol-17 β -Konzentration mit Streufaktor in pmol/l vom Tag der Hormoninjektion (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Injektion bei sechs Kühen (Behandlungsgruppe 1 mit Hormongabe am siebten Zyklustag, Behandlungsgruppe 2 mit Hormongabe am 14. Zyklustag, Behandlungsgruppe 3 mit Hormongabe am 17. Zyklustag).

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Behandlungsgruppe 1	15,7 \pm 1,6	12,7 \pm 2,2	11,1 \pm 2,5	19,5 \pm 1,5	14,4 \pm 2,4	19,0 \pm 1,9
Behandlungsgruppe 2	14,9 \pm 1,4	9,2 \pm 2,4	11,2 \pm 2,1	7,4 \pm 2,5	12,7 \pm 2,0	16,6 \pm 1,6
Behandlungsgruppe 3	18,6 \pm 1,5	15,6 \pm 1,4	12,7 \pm 2,0	14,4 \pm 2,2	21,4 \pm 1,6	23,2 \pm 1,5

Ergebnisse

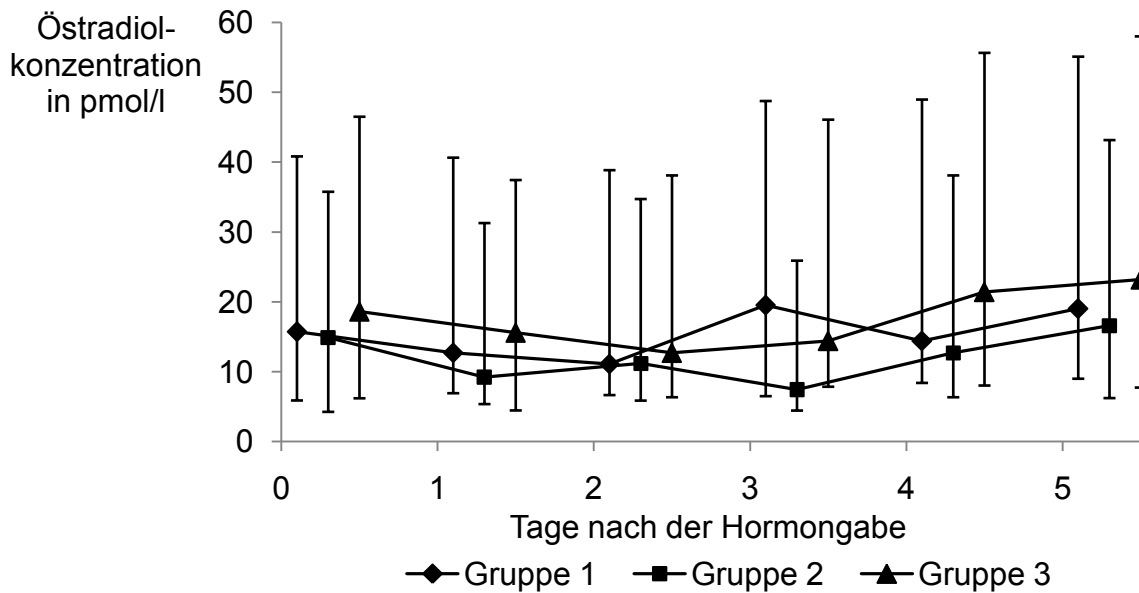


Abbildung 16: Verlauf der Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt sind der geometrische Mittelwert mit positiven und negativen Streufaktoren in nmol/l am Tag der Injektion sowie an den folgenden fünf Tagen in der Behandlungsgruppe 1 (Injektion am siebten Zyklustag), Behandlungsgruppe 2 (Injektion am 14. Zyklustag) und Behandlungsgruppe 3 (Injektion am 17. Zyklustag) bei je sechs Kühen.

4.9 Vergleich der Östradiol-17 β -Konzentration bei unterschiedlichen Ovulationszeitpunkten nach der Hormongabe

Bei der Gegenüberstellung der Östradiol-17 β -Konzentration von Kühen, bei denen zwei Tage nach der Hormonapplikation eine Ovulation festgestellt wurde, und solchen, die später ovulierten, zeigte sich ein insgesamt höheres Niveau der Werte bei später ovulierenden Tieren. Auffällig waren die höhere Durchschnittskonzentration von 22,3 pmol/l am Tag der Hormongabe und der deutliche Abfall auf 15,2 pmol/l bis zum ersten Tag danach in den Zyklen, in denen eine Ovulation später als am zweiten Zyklustag stattfand (Tabelle 28 und Abbildung 17). Ein Anstieg der Konzentration zeigte sich in der später ovulierenden Teilgruppe ab dem zweiten, in der am zweiten Tag ovulierenden Teilgruppe ab dem dritten Tag nach der Hormongabe. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Östradiol-17 β -Konzentration zum Injektionszeitpunkt und dem zeitlichen Abstand zur Ovulation nach der Hormongabe und somit zur Zykluslänge ließ sich in keiner der drei

Ergebnisse

Behandlungsgruppen nachweisen ($p = 0,17$ in Behandlungsgruppe 1, $p = 0,11$ in Behandlungsgruppe 2, $p = 0,42$ in Behandlungsgruppe 3).

Tabelle 28: Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert der Östradiol-17 β -Konzentration mit Streufaktor in pmol/l vom Tag der Hormoninjektion (Tag 0) bis zum fünften Tag nach der Injektion. Es wurde unterschieden zwischen Kühen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormongabe eine Ovulation festgestellt wurde (zehn Zyklen) und Kühen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormongabe keine Ovulation festgestellt wurde (acht Zyklen).

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Ovulation am zweiten Tag nach der Hormongabe	12,8 \pm 1,4	10,3 \pm 1,9	8,4 \pm 2,1	9,1 \pm 2,3	11,6 \pm 2,0	16,7 \pm 1,5
Ovulation zu einem späteren Zeitpunkt	22,3 \pm 1,3	15,2 \pm 1,9	17,7 \pm 1,5	19,5 \pm 1,6	23,2 \pm 1,5	23,5 \pm 1,6

Ergebnisse

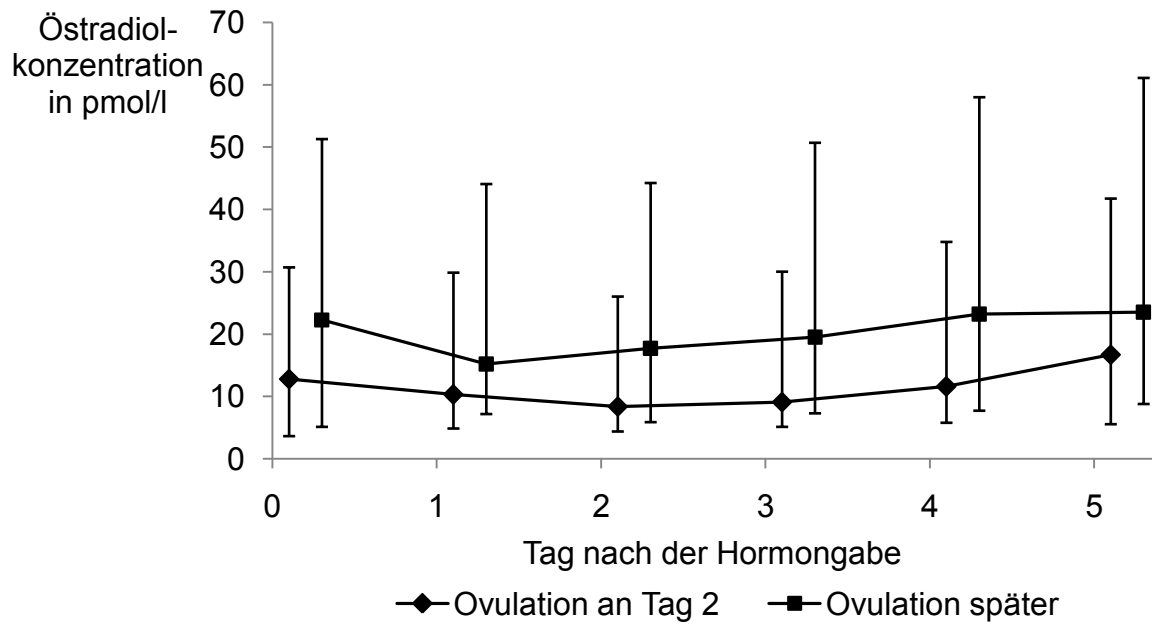


Abbildung 17: Verlauf der Östradiol-17 β -Konzentration nach der Hormonapplikation. Dargestellt ist der geometrische Mittelwert mit positiven und negativen Streufaktoren in pmol/l am Tag der Applikation sowie an den folgenden fünf Tagen, unterteilt nach Zyklen, bei denen am zweiten Tag nach der Hormongabe eine Ovulation festgestellt werden konnte (zehn Zyklen) und Zyklen, bei denen die Ovulation später stattfand (acht Zyklen).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Fragestellung

Der Einsatz von Hormonpräparaten ist in vielen Rinderbeständen weit verbreitet. Die Grundlagen dazu wurden schon in den 70er Jahren gelegt, seitdem die luteolytische Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ bekannt ist und dieses auch synthetisch hergestellt werden kann (GRUNERT, 1982c). Seit der Entwicklung des OvSynch-Programmes durch PURSLEY et al. (1995), bei dem Analoga von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ zu Brunstsynchronisationszwecken abwechselnd eingesetzt werden, hat sich der Hormoneinsatz in der tierärztlichen Praxis weiter ausgedehnt. Neben dem Einsatz an gesunden Tieren untersuchten zahlreiche Autoren die Wirkung der Hormonpräparate auf Erkrankungen. Die gleichzeitige Applikation von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde beispielsweise zur Behandlung von Ovarialzysten oder Azyklie vorgeschlagen und erprobt (LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR, 2002; DREWS, 2006; THUMANN, 2011). Nach einer gleichzeitigen Applikation beider Wirkstoffe berichten einige Autoren (PETERS & PURSLEY, 2003; RANTALA et al., 2009a; RANTALA et al., 2009b) von verkürzten Zyklen bei einem Teil der Tiere. Die Gründe, warum einige Tiere verkürzte Zyklen aufweisen und andere nicht, blieben jedoch unbekannt. Bisher wurden noch keine Studien an klinisch gesunden Kühen durchgeführt, bei denen die Analoga von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ gleichzeitig eingesetzt und die behandelten Tiere engmaschig und bis in den folgenden Zyklus hinein sonographisch sowie durch Hormonbestimmungen überwacht wurden. Diese Lücke füllt nun die vorliegende Studie. Durch die frequente Untersuchung mittels Ultraschall und die Überwachung der endokrinen Veränderungen kann die Beeinflussung der Funktionskörper und der Einfluss der simultanen Hormonapplikation auf den Zyklusverlauf nachgezeichnet und deren praktische Relevanz beurteilt werden.

5.2 Diskussion der Methode

Das Versuchsdesign in der vorliegenden Untersuchung wurde gewählt, weil eine wiederholte Ultraschalluntersuchung die Beurteilung von Entstehung und Veränderung der Funktionskörper auf den Ovarien erlaubt. Eine Beeinflussung physiologischer Abläufe wird nicht erwartet. SIROIS & FORTUNE (1988) erarbeiteten keine Hinweise darauf, dass täglich wiederholte Ultraschalluntersuchungen den Zyklus beeinflussen, da bei allen Versuchstieren normale Zykluslängen sowie

physiologische Progesteron- und LH-Werte auftraten. ROELOFS et al. (2004) bestätigten dies, indem sie eine hochfrequente Ultraschalluntersuchung alle drei Stunden von etwa zehn Stunden vor dem Östrusbeginn bis nach der Ovulation durchführten und dabei keine Beeinflussung der Östrussympptome, des Ovulationszeitpunktes oder der Hormonprofile im Vergleich zu Kontrolltieren, die nicht sonographisch untersucht wurden, darstellen konnten. Ultraschalluntersuchungen sind wiederholbar, ohne dem Tier großen Stress oder Schäden zuzufügen. Im Gegensatz zu einer rein palpatorischen Untersuchung der Ovarien können Follikeldurchmesser genau bestimmt und kleinere Follikel einer Welle mit erfasst werden. In einer Studie, in der die Diagnose von Ovarialzysten als Follikel- oder Luteinzysten per Palpation, per Ultraschall und per Blutprogesteronbestimmung verglichen wurde, zeigten CARROLL et al. (1990), dass 56 % der Ultraschall-diagnosen, jedoch nur 40 % der Diagnosen per Palpation mit einer Progesteronbestimmung übereinstimmten. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine sonographische Darstellung der Palpation per Rektum bezüglich der Genauigkeit überlegen ist. Außerdem kann diese Technik auch von ungeübten Untersuchern schneller erlernt und weniger fehlerbehaftet durchgeführt werden als die Palpation. Bei Letzterer fehlt eine visuelle Verifikation des Ergebnisses, wenn das Ovar nicht, etwa nach Ovariectomie oder Schlachtung, in Augenschein genommen werden kann. QUIRK et al. (1986) belegten, dass die im Ultraschall bestimmten Durchmesser der Follikel jeweils nur 2 bis 3 mm unter den tatsächlichen, durch Sektion der Ovarien und histologische Aufbereitung verifizierten Durchmessern lagen. Dies ist dadurch begründet, dass jeweils nur die flüssigkeitsgefüllten Hohlräume der Follikel im Ultraschall messbar sind, nicht hingegen die Theka- und Granulosa-Zellschichten. Da diese Fehlerquelle jedoch alle Follikel betrifft und somit nur die absoluten Werte verändert, beeinträchtigt dies die Aussagekraft der sonographischen Ergebnisse nicht. Die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung wurden jeweils den Blutkonzentrationen von Östradiol-17 β und Progesteron gegenübergestellt, um genauere Aussagen über die zeitliche Entwicklung der Funktionskörper zu treffen. Für die Durchführung einer Folgestudie wäre zu überlegen, die dominanten Follikel nicht nur auszumessen, sondern deren Lage auf dem Ovar durch handschriftliche Kartierung oder den Ausdruck von Ultraschallbildern genauer zu dokumentieren. Auf diese Weise wird die Ovulation eines nur 8 bis 10 mm großen Follikels nach einer Hormongabe genauer nachvollziehbar. Da dies in der vorliegenden Studie nicht

vorgenommen wurde, war es möglich, einen am nächsten Tag neu herangebildeten mittelgroßen Follikel mit einem Follikel vom Vortag zu verwechseln und dessen Ovulation zu übersehen. In drei von 36 Fällen kam es dazu, dass eine Ovulation erst durch die Darstellung eines neu entstandenen Corpus luteum auf dem betreffenden Ovar bemerkt wurde. Da am Tag der Ovulation eine Blutprobe genommen wurde, war nicht sichergestellt, dass diese innerhalb von höchstens 24 Stunden nach der Ovulation entnommen wurde. SIQUEIRA et al. (2009) berichten, dass an der Stelle der Ovulation in 55,5 % der Fälle zwei Tage nach dieser ein Corpus haemorrhagicum im Ultraschall sichtbar war. Bei einer von 18 Färsen war der Nachweis schon am ersten Tag möglich, bei allen anderen Tieren am dritten Tag. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, dass nach der eindeutig festgestellten Ovulation eines Graaf'schen Follikels nicht immer bei der ersten folgenden Untersuchung ein Gelbkörper sonographisch darstellbar ist. In 58,3 % der Fälle war dies am dritten Tag post ovulationem möglich, bei 5,6 % der Beobachtungen sogar erst am fünften Tag. Zu diesem Zeitpunkt kann angenommen werden, dass das betreffende Corpus luteum schon im Serum nachweisbare Konzentrationen von Progesteron produziert (ROELOFS et al., 2004). Dadurch wird die Aussagekraft der Blutwerte am ersten Zyklustag herabgesetzt, da es sich de facto nicht um den ersten Zyklustag handelt. Um außerdem feststellen zu können, ob es sich bei einem Follikel um einen sich in der Wachstumsphase befindlichen dominanten Follikel einer Welle handelt, wäre eine sonographische Darstellung zwei bis drei Tage vor der Hormongabe nützlich. Dabei könnte eine Zunahme der Größe dokumentiert werden, die eine Interpretation bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem Zustand der Follikelwelle und dem Abstand zwischen Hormongabe und Ovulation zulässt.

Nach Beginn der Studie wurde der Probenplan bezüglich der sonographischen Untersuchungen in den auf durch Hormongaben beeinflusste Zyklen folgenden Kontrollzyklen noch einmal angepasst. Deren Frequenz wurde dahingehend geändert, dass die Tiere auch über den siebten Zyklustag hinaus in Abständen von 48 Stunden untersucht wurden, um das von PETERS & PURSLEY (2003) und RANTALA et al. (2009a) beschriebene Auftreten verkürzter Zyklen nach der gleichzeitigen Applikation von GnRH und PGF_{2α} zu dokumentieren und die folgenden Untersuchungen entsprechend anpassen zu können.

5.3 Diskussion der Literatur

Über eine gleichzeitige Injektion der Hormonanaloga von GnRH und PGF_{2α} beim Rind gibt es in der Literatur nur wenige Studien. Vorwiegend sind dies Untersuchungen zur Möglichkeit der Brunstsynchronisation durch die simultane Hormongabe sowie zur Therapie von Ovarialzysten.

PETERS & PURSLEY (2003) beobachteten im ersten Experiment ihrer Untersuchung 218 Milchkühe, die vor mehr als 60 Tagen gekalbt hatten. Diese Tiere wurden in eine Kontrollgruppe, welche ein klassisches OvSynch-Programm erhielt, und in eine Versuchsgruppe aufgeteilt, bei welcher die zweite GnRH-Applikation des OvSynch-Programmes zeitgleich mit der PGF_{2α}-Gabe erfolgte. Alle Tiere befanden sich zum Beginn des OvSynch-Programmes in einem unbekannten Zyklusstand. Bei 85 der Tiere wurde zusätzlich die Synchronisationsrate durch eine Serumprogesteronbestimmung zum Zeitpunkt der PGF_{2α}-Gabe sowie 48 Stunden später bestimmt und eine sonographische Kontrolle der Ovarien zum Zeitpunkt der zweiten GnRH-Injektion sowie zwei Tage danach durchgeführt. In einem weiteren Experiment untersuchten PETERS & PURSLEY (2003) 457 laktierende Kühe, welche 60 bis 76 Tage post partum noch nicht trächtig waren. Bei diesen Tieren wurde die zweite GnRH-Injektion am Ende des OvSynch-Programmes null, zwölf, 24 oder 36 Stunden nach der Gabe von PGF_{2α} vorgenommen. Bei 102 dieser Kühe wurden dieselben Untersuchungen zur Synchronisationsrate durchgeführt wie im ersten Experiment. Zusätzlich entnahmen die Autoren von 61 Kühen weitere Blutproben zur Progesteronbestimmung. Obwohl teilweise eine sehr engmaschige Überwachung des Progesteronkonzentrationsverlaufes durchgeführt wurde, fehlte in beiden Studienteilen eine genaue Beobachtung der Abläufe auf den Ovarien durch eine sonographische Untersuchung sowie die Bestimmung der Östradiol-17β-Konzentration, wie sie in der vorliegenden Studie vorgenommen wurde. Eine genaue Bestimmung des Ovulationszeitpunktes sowie des Durchmessers der Graaf'schen Follikel erfolgte nicht. Im Gegensatz zu den meisten im Folgenden erwähnten Studien nahmen PETERS & PURSLEY (2003) jedoch, ähnlich wie die vorliegende Untersuchung, keine Synchronisation der Kühe vor Versuchsbeginn vor.

STEVENS et al. (1993) untersuchten 32 gesunde, nichtlaktierende Kühe. Eine Synchronisation wurde zu Beginn des Experimentes durch PGF_{2α} herbeigeführt, danach erfolgte zweimal täglich für 30 Minuten eine Brunstdetektion, in deren Verlauf alle Östrusanzeichen dokumentiert wurden. Entweder acht oder zehn Tage nach

einer Standduldung wurden die Tiere erneut mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ behandelt. Jeweils die Hälfte der Tiere erhielt gleichzeitig GnRH, sodass sich vier Gruppen ergaben. Vor der Hormongabe sowie sechs, zwölf und 24 Stunden später wurden Blutproben entnommen, aus denen die Progesteronkonzentration bestimmt wurde. Am Tag der Hormongabe und in den folgenden vier Tagen sowie am siebten und zehnten Tag danach wurde ein- bis zweimal täglich eine sonographische Kontrolle der Ovarien durchgeführt. Das Vorhandensein eines Gelbkörpers sowie von Follikeln mit einem Durchmesser von über 6 mm wurde dokumentiert. Dieses Vorgehen ähnelte den Abläufen der vorliegenden Studie. Jedoch erfolgten die sonographischen Kontrollen nicht bis zur nächsten, durch exogene Hormongaben unbeeinflussten Ovulation. Auch eine eventuelle Verkürzung der Folgezyklen wurde nicht untersucht. Die Progesteronkonzentration wurde nur bis zur 24. Stunde nach den Hormongaben beobachtet, eine Bestimmung der Östradiol-17 β -Konzentration fand im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung nicht statt.

RANTALA et al. (2009a) untersuchten in einem ersten Experiment 21 gesunde Färsen im Alter von 13 bis 18 Monaten. Nach der Bestimmung des Zyklusstandes durch eine sonographische Untersuchung wurden die Tiere durch eine $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion synchronisiert. Nach dieser Behandlung wurden die Tiere täglich bis zur Ovulation sonographisch überwacht. Am siebten Tag post ovulationem wurde erneut eine Luteolyse durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induziert. Im Folgenden erhielten die Färsen entweder gleichzeitig mit der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gabe oder 24 Stunden danach GnRH. Ab der vierten Stunde nach der GnRH-Injektion wurde in sechsstündigen Abständen eine sonographische Untersuchung der Ovarien durchgeführt, bis eine Ovulation festgestellt werden konnte. Danach wurde das Intervall bis zur nächsten folgenden Ovulation auf 24 Stunden erhöht. In diesem Zeitraum wurden zusätzlich einmal täglich Blutproben zur Progesteronbestimmung entnommen. In einem weiteren Versuch untersuchten RANTALA et al. (2009a) 23 hochleistende gesunde und normal zyklierende Kühe. Nach der Bestimmung des Zyklusstandes wurde die Gelbkörperphase durch eine Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ unterbrochen. Nachfolgend wurde täglich eine Ovulationskontrolle per Ultraschall durchgeführt. Am Tag acht, neun oder zehn des folgenden Zyklus erhielten die Tiere eine simultane Applikation von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$. Beginnend vor den Hormongaben wurden täglich Milchproben zur Progesteronbestimmung entnommen, bis die nächste Ovulation stattgefunden hatte. Eine sonographische Darstellung der Ovarien wurde ebenfalls täglich ab dem

Zeitpunkt der Hormongabe durchgeführt, bis ein neues Corpus luteum nachweisbar war. Im Zeitraum der voraussichtlichen Luteolyse eines verkürzten Zyklus wurden wiederum tägliche Kontrollen durchgeführt. Währenddessen und bis zum nächsten Zyklus physiologischer Länge erfolgte täglich eine Milchprogesteronbestimmung. Wie in den anderen erwähnten Studien fehlte auch hier eine Beurteilung der Östradiol-17 β -Konzentrationen. Wiederum wurde im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung zu Versuchsbeginn eine Synchronisation des Zyklus vorgenommen. Die simultane Gabe von GnRH und PGF_{2 α} erfolgte zwischen dem siebten und zehnten Zyklustag, sodass anders als in der vorliegenden Studie nur die Gegebenheiten des frühen Zyklus untersucht wurden.

DREWS (2006) untersuchte 260 Kühe auf insgesamt zehn Betrieben. Zwischen dem 55. und 60. Tag post partum wurden diese Tiere einer transrektalen palpatorischen Untersuchung der Ovarien unterzogen. Wurden im Rahmen dieser Untersuchung Funktionsgebilde mit einem Durchmesser von über 25 mm nachgewiesen, erfolgte eine sonographische Darstellung. War hierbei ein Follikel mit mehr als 25 mm Durchmesser sichtbar, erfolgte acht Tage später eine Nachuntersuchung. Falls die Gebilde unverändert geblieben waren, konnte das Tier in die Studie aufgenommen und eine Blutprobe zur Progesteronbestimmung entnommen werden. Die Tiere der Gruppe 1 wurden am Tag der Diagnosestellung simultan mit GnRH und PGF_{2 α} behandelt, 14 Tage später erfolgte eine weitere PGF_{2 α} -Gabe. Eine erneute Applikation von GnRH wurde 48 Stunden später vorgenommen und eine Besamung weitere 24 Stunden danach. Eine Trächtigkeitsuntersuchung erfolgte nach 42 bis 50 Tagen. In Gruppe 2 wurde zum Diagnosezeitpunkt nur GnRH appliziert, der restliche Ablauf unterschied sich nicht von Gruppe 1. In dieser Studie wurden Brunstsymptome und Trächtigkeitsraten in die Auswertung miteinbezogen, jedoch blieb wiederum die Östradiol-17 β -Konzentration unberücksichtigt. Insgesamt war die Überwachung der Hormonparameter nicht sehr detailliert, da nur zum Diagnosezeitpunkt eine Blutprobe entnommen wurde. Auch erfolgte keine tägliche Überwachung der Funktionskörper auf den Ovarien hinsichtlich einer Rückbildung durch die Hormongaben. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung wurde die Studie nicht an gynäkologisch gesunden Kühen durchgeführt.

THUMANN (2011) führte seine Untersuchungen an 180 Milchkühe durch, die bis zum 65. Tag post partum azyklisch geblieben waren oder Ovarialzysten aufwiesen. Diese wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt am Tag der

Aufnahme in die Studie simultan GnRH und PGF_{2α}. Die Tiere der anderen Gruppe wurden nur mit GnRH behandelt, ihnen wurde sieben Tage später PGF_{2α} appliziert. Am Tag der Erstbehandlung sowie am siebten Tag danach erfolgte eine Milchprogesteronbestimmung. Bis zum elften Tag nach der Erstbehandlung wurden die Kühe täglich auf Brunstanzeichen untersucht, zeigten sie diese, so wurden sie besamt und eine palpatorische Trächtigkeitsuntersuchung erfolgte zwischen dem 42. und 49. Tag post inseminationem. Dieser Therapiestudie fehlte eine sonographische Darstellung der Ovarien, um die vorhandenen Funktionskörper zu beurteilen und deren Veränderungen nach der Hormonapplikation zu dokumentieren. Als Erfolgskontrolle für die Hormonprogramme wurden eine induzierte Brunst und spätere Trächtigkeit herangezogen, eine genaue Überprüfung der ovariellen Veränderungen fand nicht statt. Eine Entnahme von Blutproben erfolgte nicht, sodass auch in dieser Untersuchung keine Bestimmung der Östradiol-17β-Konzentration erfolgte.

Im ersten Teil ihrer 2002 veröffentlichten Studie verwendeten LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR 63 Kühe, bei denen ab dem 45. Tag post partum eine zystische Struktur auf einem der Ovarien per Ultraschall identifiziert werden konnte. Diese Tiere wurden entweder mit einer GnRH-Injektion oder mit einer gleichzeitigen Gabe von GnRH und PGF_{2α} behandelt. Es erfolgte eine weitere PGF_{2α}-Applikation 14 Tage nach der Erstbehandlung. Beim Auftreten von Östrussympptomen nach einer der Hormongaben wurden die Tiere besamt. Nach der Hormonapplikation wurde eine Veränderung der Funktionskörper auf den Ovarien jedoch nur einmal wöchentlich per Ultraschall untersucht, sodass eine Ovulation oder Luteinisierung der Zyste nicht im Einzelnen nachweisbar war. Eine Progesteronbestimmung erfolgte am Tag der Behandlung sowie elf Tage nach der Besamung. In einem weiteren Versuch verglichen LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR (2002) die Wirkung eines OvSynch-Programmes mit der im ersten Studienteil beschriebenen simultanen Injektion von GnRH und PGF_{2α}. Dazu wurden 192 Kühe mit Zysten herangezogen, von denen 64 als Kontrolle dienten. 24 Stunden nach der jeweils letzten GnRH-Injektion erfolgte eine Besamung. Elf Tage nach der Besamung wurde eine sonographische Untersuchung zur Bestätigung einer Ovulation durch die Darstellung eines Corpus luteum durchgeführt, eine weitere Beobachtung der Zystenrückbildung erfolgte nicht. Eine Trächtigkeitsdiagnose fand zwischen dem 35. und 42. Tag nach der Erstbesamung per Ultraschall statt. Wiederum fehlte in diesem Versuch eine genaue

Beobachtung der Rückbildung zystischer Strukturen unter dem Einfluss der Hormongaben mittels Ultrasonographie, da eine Brunst beziehungsweise spätere Trächtigkeit als Parameter für eine Rückbildung herangezogen wurden. Eine Überprüfung der Hormonwerte im Blutserum fehlte im Gegensatz zur vorliegenden Studie völlig. Des Weiteren wurden die Folgezyklen nicht hinsichtlich einer Verkürzung der Zyklusdauer untersucht und es handelte sich im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung um Kühe, die eine Gynäkopathie aufwiesen.

In den meisten genannten Studien sowie in der vorliegenden Untersuchung wurde die sonographische Untersuchung gewählt, um eventuell vor Versuchsbeginn den Zyklusstand zu bestimmen und anschließend zu synchronisieren, meist jedoch, um die Wirkung der Präparate in Form einer Ovulationsinduktion zu beobachten. Nur THUMANN (2011) wählte die palpatorische Untersuchung, die laut CARROLL et al. (1990) hinsichtlich ihrer Genauigkeit der Befunderhebung dem Ultraschall unterlegen ist.

In einigen der erwähnten Studien wurden nullipare Färsen (RANTALA et al., 2009a) oder nicht laktierende Kühe (STEVENS et al., 1993) zur Untersuchung herangezogen, in vielen Fällen wurden aber laktierende Tiere beobachtet (RANTALA et al., 2009a; PETERS & PURSLEY, 2003; LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR, 2002; DREWS, 2006; THUMANN, 2011). Eine Bestimmung der Progesteronkonzentration wurde vor allem bei Färsen und Trockenstehern im Blut, bei laktierenden Kühen auch in der Milch vorgenommen. In der vorliegenden Studie befanden sich vier der sechs Kühe noch in der Laktation, die anderen zwei Tiere waren aufgrund mangelnder Milchleistung trockengestellt worden. Da nicht alle Kühe laktierten, wurde die Bestimmung der Progesteronkonzentration aus dem Blutserum vorgenommen. Bisher bestimmte jedoch noch kein Autor die Östradiol-17 β -Konzentration nach einer gleichzeitigen Applikation, wie dies in der vorliegenden Studie vorgenommen wurde. Einige Autoren beobachteten außer den genannten Parametern auch den Besamungserfolg nach einer simultanen Injektion von GnRH und PGF_{2 α} . Da die Hormongaben in der vorliegenden Studie pro Kuh in drei Zyklen wiederholt wurden, erfolgte keine Besamung der Tiere.

LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR (2002), DREWS (2006) und THUMANN (2011) untersuchten die Wirkung einer Simultaninjektion auf die Regression von Ovarialzysten, welche auf den herangezogenen Versuchsbetrieben etwa 60 Tage post partum spontan aufgetreten waren. In der Therapiestudie von LOPEZ-GATIUS

& LOPEZ-BEJAR (2002) wurde das Auftreten verkürzter Folgezyklen, welches von diversen Autoren (PETERS & PURSLEY, 2003; RANTALA et al., 2009a; TAPONEN et al., 1999) nach der gleichzeitigen Applikation an gesunden Kühen beschrieben wurde, jedoch nicht gesondert untersucht. Auch in der Untersuchung von THUMANN (2011) wurden solche Beobachtungen nicht beschrieben. DREWS (2006) hingegen beschrieb ein Umrindern innerhalb von 10 bis 12 Tagen nach der Besamung, die auf das oben beschriebene modifizierte OvSynch-Programm mit gleichzeitiger Injektion von GnRH und PGF_{2α} am ersten Programmtag folgte.

In der vorliegenden Studie wurden gesunde Kühe beobachtet, die über den Versuchszeitraum hinweg keine abnormen Befunde auf den Ovarien aufwiesen. Damit schließt die vorliegende Studie eine Lücke zwischen Studien, welche die GnRH-Injektion im Ablauf des OvSynch-Programmes bis auf den Zeitpunkt der PGF_{2α}-Gabe vorverlegten (PETERS & PURSLEY, 2003) und Untersuchungen, die eine gleichzeitige Applikation zur Behandlung von Ovarialzysten oder Azyklie vorschlagen (LOPEZ-GATIUS & LOPEZ-BEJAR, 2002; DREWS, 2006; THUMANN, 2011). Bisher gab es keine Untersuchungen an gesunden Kühen, in denen die simultane Injektion dieser beiden Hormonpräparate ohne eine vorangegangene Zyklussynchronisation vorgenommen wurde. Die Autoren der meisten erwähnten Studien setzten die gleichzeitige Hormonadministration zwischen dem siebten und zehnten Zyklustag nach einer induzierten Ovulation ein. In der vorliegenden Studie erfolgte die Injektion jedoch außer am siebten auch am 14. und 17. Zyklustag, wodurch aufgrund der breiteren Streuung der Injektionstage eine realistischere Situation für die in der Praxis zu Synchronisationszwecken übliche Administration an einem unbekannten Zyklustag nachgestellt wird. Auf diese Weise wurden mit der Injektion am siebten Zyklustag die Bedingungen im frühen Zyklus während der Wachstumsphase des Gelbkörpers abgedeckt. Die Injektion am 14. Zyklustag stellte die Situation bei voller Funktionsfähigkeit des Corpus luteum dar. Am 17. Tag kann eine endogene Luteolyse schon eingesetzt haben, sodass auch die Begebenheiten am Zyklusende mit einer beginnenden oder fortschreitenden Luteolyse beobachtet und beurteilt werden konnten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die vorliegende Studie durch die simultane Injektion ohne vorherige Zyklussynchronisation an gynäkologisch gesunden Milchkühen, die Beobachtung der auf die induzierte Ovulation folgenden Zyklen, die Beurteilung des Ovulationszeitpunktes

bezüglich des Zyklustages der Hormongabe und die Bestimmung der Östradiol-17 β -Konzentration von vorangegangenen Untersuchungen abgrenzt.

5.4 Zyklusparameter

5.4.1 Zykluslänge

Die Länge eines Zyklus, definiert als der Abstand zwischen zwei Ovulationen, beträgt bei der Milchkuh durchschnittlich 21 Tage und schwankt zwischen 18 und 24 Tagen (GRUNERT, 1982d). Im zweiten Kontrollzyklus wies Kuh 4 eine Zykluslänge von 27 Tagen auf, hierbei handelte es sich um den längsten nicht durch Hormongaben beeinflussten Zyklus während des Versuchszeitraumes. Laut GRUNERT (1982d) ist es umstritten, ob eine bei einigen Kühen regelmäßig auftretende Zykluslänge von 28 Tagen als physiologisch angesehen werden kann. Im vorliegenden Versuch wurde die Zykluslänge in den drei nicht durch exogene Hormongaben beeinflussten Kontrollzyklen für jede Kuh bestimmt. Die Zykluslänge in den drei Kontrollzyklen lag mit Durchschnittswerten zwischen 18,5 und 21,8 Tagen im physiologischen Bereich und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Kontrollzyklus 1, der vor Beginn der Hormongaben ablief, und den Kontrollzyklen 2 und 3, die jeweils auf Behandlungszyklen folgten. Bei der Analyse der Kontrollzyklen, die auf durch Hormongaben beeinflusste Zyklen folgten, wurde auf das Auftreten verkürzter Brunstzyklen geachtet, welches beispielsweise von PETERS & PURSLEY (2003) sowie von RANTALA et al. (2009a) beschrieben wurden. Kuh 2 prägte im dritten Kontrollzyklus einen einwilligen, verkürzten Zyklus mit einer Länge von zehn Tagen aus. Bei diesem handelte es sich um den einzigen verkürzten Zyklus, welcher im gesamten Versuchszeitraum beobachtet werden konnte. Die erwähnten Autoren beschrieben bei 77,8 % der Kühe nach einer gleichzeitigen Injektion von GnRH und PGF_{2 α} eine Verkürzung des darauffolgenden Zyklus auf acht bis zehn Tage. Dies war in der vorliegenden Erhebung nicht zu beobachten, einer von zwölf Kontrollzyklen entspricht lediglich 8,3 %. Bei Färsen wurde von TAPONEN et al. (2003) und RANTALA et al. (2009b) eine verringerte Progesteronkonzentration des durch die Hormoninjektion entstandenen Corpus luteum nachgewiesen, eine Gelbkörperinsuffizienz ab dem fünften Zyklustag wird als Ursache für die Zyklusverkürzung angenommen. In der vorliegenden Untersuchung kann die geringe oder nicht vorhandene Milchleistung als ein Grund für das kaum beobachtete

Auftreten verkürzter Zyklen angeführt werden. Wie VASCONCELOS et al. (2003) belegten, wird aufgrund der erhöhten Leberdurchblutung, bedingt durch die höhere Trockenmasseaufnahme mit steigender Milchleistung, vermehrt Progesteron verstoffwechselt, sodass die periphere Plasmakonzentration dieses Hormons absinkt. SANGSRITAVONG et al. (2002) bestätigten mittels Infusion definierter Mengen von Progesteron und Östradiol-17 β , dass laktierende Kühe geringere Steroidkonzentrationen im peripheren Blut aufweisen als nichtlaktierende Kühe. Aus diesem Grund könnten dominante Follikel der ersten Welle heranreifen, durch das produzierte Östradiol-17 β zu einer Regression des insuffizienten Gelbkörpers beitragen und so zur Ovulation gelangen. Die Tatsache, dass die verwendeten Versuchstiere im vorliegenden Fall jedoch nur sehr geringe Tagesmilchleistungen aufwiesen oder trockengestellt waren, könnte eine Ursache für das seltenere Auftreten verkürzter Zyklen sein.

Eine Studie von TOWNSON et al. (2002) bestätigte Unterschiede in der Zykluslänge zwischen Tieren, die zwei Follikelwellen aufweisen und solchen, die drei Wellen ausbilden. SAVIO et al. (1988) beobachteten 13 Holsteinfärsen über zwei Zyklen hinweg. Zyklen mit drei Wellen hatten dabei eine durchschnittliche Länge von $21,3 \pm 1,5$ Tagen, bei Zyklen mit zwei Wellen ergab sich ein Wert von $20,5 \pm 1,3$ Tagen. Auch GINTHER et al. (1989b) beschrieben, dass zweiwellige Zyklen mit 20,4 Tagen kürzer waren als dreiwellige Zyklen mit 22,8 Tagen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung belegten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Follikelwellen und der durchschnittlichen Zykluslänge.

Die Länge der Zyklen, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten durch die Gabe von GnRH und PGF_{2 α} beeinflusst wurden, schwankte stark. Dies ist auf die durch PGF_{2 α} hervorgerufene Gelbkörperrückbildung zurückzuführen, die das frühere Heranreifen eines Graaf'schen Follikels ermöglichte. In allen drei Gruppen ovulierten einige Kühe zwei Tage nach der Hormonapplikation. Bei anderen Tieren bildete sich der zum Injektionszeitpunkt dominante Follikel jedoch durch die GnRH-Applikation zurück, sodass diese Tiere erst später ovulierten. Das Wachstum des größten Follikels auf einem Ovar, der zum Zeitpunkt einer Hormongabe vorhanden war, hing von seinem Entwicklungszustand ab. Besaß ein Follikel noch Wachstumspotential, so schöpfte er dieses aus und gelangte zur Ovulation. Hatte ein Follikel seine dominante Phase bereits überschritten, wurde er atretisch und eine neue Welle erschien, aus welcher sich der Graaf'sche Follikel selektierte. Dieser Prozess dauerte unterschiedlich

lange, sodass sich sehr unterschiedliche Zykluslängen in den einzelnen Behandlungsgruppen ergaben.

Besonders in Behandlungsgruppe 1 mit den Hormongaben am siebten Zyklustag ließ sich eine statistisch hochsignifikante Verkürzung ($p < 0,01$) der Zyklusdauer beobachten, die deutlich unterhalb der als physiologisch anzusehenden Dauer lag. Bezüglich des Ovulationszeitpunktes nach der Hormongabe war in dieser Behandlungsgruppe eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Anzahl der Follikelwellen, welche die jeweilige Kuh in unbeeinflussten Kontrollzyklen ausbildete, zu beobachten. Kühe mit zwei Follikelwellen ovulierten am zweiten Tag nach der Hormongabe, dreiwellige Tiere erst zwischen neun und elf Tagen post injectionem. Der dominante Follikel der ersten Welle, welcher in Behandlungsgruppe 1 zur Ovulation gebracht werden konnte, hatte bei dreiwelligen Zyklen am siebten Zyklustag seine dominante Phase schon so weit überschritten, dass er atretisch wurde, anstatt zur Ovulation zu gelangen. Bei diesen Tieren waren zum Injektionszeitpunkt fast ausschließlich kleine Follikel vorhanden. Wie GINTHER et al. (1989b) beschrieben, erscheint die zweite Welle bei dreiwelligen Zyklen am neunten Zyklustag. Möglicherweise wurde bei dreiwelligen Kühen die zweite Follikelwelle des Zyklus schon in der Entstehung zur Atresie gebracht, sodass es einige Zeit dauerte, bis eine neue Welle den Graaf'schen Follikel ausgebildet hatte. Bei diesen Tieren ließen sich erst ab dem fünften Tag nach der Hormoninjektion Follikel mit einem Durchmesser über 10 mm nachweisen, welche im Folgenden anwuchsen und ovulierten.

Nach der Injektion am 14. Zyklustag in Behandlungsgruppe 2 ovulierten fünf von sechs Kühen bis zum zweiten Tag nach der Hormongabe, sodass sich die Zykluslänge statistisch signifikant von der Länge der Kontrollzyklen unterschied. In der Mitte des Zyklus schien bei zwei- sowie dreiwelligen Zyklusverläufen ein dominanter Follikel in der Wachstumsphase vorhanden gewesen zu sein, der das Potential hatte, innerhalb von kurzer Zeit zum Graaf'schen Follikel heranzureifen. Aus diesem Grund lag in Behandlungsgruppe 2 auch keine statistisch signifikante Abhängigkeit des Ovulationszeitpunktes von der Follikelwellenanzahl vor. Diese These wird durch Erkenntnisse von GINTHER et al. (1989b) unterstützt, die berichteten, dass die zweite Follikelwelle bei zweiwelligen Zyklen am Tag zehn und bei dreiwelligen Zyklen am Tag neun erscheint. Auch laut KNOPF et al. (1989) erreicht die zweite Welle in dreiwelligen Zyklen ihren Höhepunkt am zehnten Tag,

was das Vorliegen von ovulationsfähigen Follikeln am 14. Zyklustag in der vorliegenden Studie erklärt.

In Behandlungsgruppe 3, bei der die Injektion der Hormone am 17. Zyklustag vorgenommen wurde, lag die durchschnittliche Zykluslänge im physiologischen Bereich (GRUNERT, 1982d). Hier kam es bei zwei Dritteln der Kühe innerhalb von vier Tagen nach der Hormoninjektion zu einer Ovulation. Aus diesem Grund ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Zykluslänge zu den Behandlungsgruppen 1 und 2, jedoch nicht zu den Kontrollzyklen. Auch in dieser Behandlungsgruppe bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang des Ovulationszeitpunktes mit der Anzahl der Follikelwellen. Da die Hormongabe am physiologischen Ende des Zyklus vorgenommen wurde, handelte es sich beim ovulierenden Follikel eventuell um denselben Follikel, welcher auch im physiologischen Zyklusverlauf zur Ovulation gekommen wäre. Sowohl Tiere mit zwei als auch mit drei Wellen befanden sich am 17. Zyklustag am Beginn des Proöstrus, sodass davon auszugehen war, dass der Follikel der letzten angebildeten Welle sich in der Wachstumsphase befand und durch die exogenen GnRH-Gabe zur Ovulationsreife heranwuchs, nachdem die Luteolyse durch die PGF_{2α}-Applikation begonnen oder beschleunigt wurde. Bei Kuh 2 verlängerte sich die Dauer des Zyklus in dieser Behandlungsgruppe jedoch über das physiologische Maß hinaus, da durch die GnRH-Applikation der vorhandene dominante Follikel atresierte und die Reifung eines neuen Graaf'schen Follikels neun Tage in Anspruch nahm. Damit bildete dieses Tier in der Behandlungsgruppe 3 eine dritte Follikelwelle aus, entgegen den Beobachtungen in den Kontrollzyklen 2 und 3, in welchen es jeweils nur zwei Wellen ausprägte. Auch bei Kuh 3 begann nach der simultanen Injektion die Anbildung einer neuen Follikelwelle. Ob es sich bei der durch die Hormongabe induzierten Welle um die dritte oder vierte des Zyklus handelte, konnte nicht festgestellt werden. Der Reifungsprozess bei Kuh 3 nahm nur sieben Tage in Anspruch, was darauf hindeutet, dass Tiere mit drei Follikelwellen eine neue Welle schneller anbauen können als zweiwellige Kühe. Zur Bestätigung dieser Annahme wären weitere Untersuchungen nötig. Im Rahmen dieser Versuche müsste das Auftreten jeder neuen Follikelwelle durch den Nachweis kleiner wachsender Follikel gleichzeitig mit dem Rückgang des Durchmessers des dominanten Follikels der vorherigen Follikelwelle sowie nach einer Ovulation erfolgen. Dies wäre durch eine tägliche sonographische Darstellung und Kartierung der Ovarien im Zyklusverlauf möglich,

dabei könnten Vergleiche zwischen Kühen mit zwei oder drei Follikelwellen angestellt werden.

5.4.2 Corpus luteum

In der vorliegenden Studie gelang der Nachweis einer gelbkörperähnlichen Struktur im Ultraschall in 13 von 36 (36,1 %) Fällen schon an dem Tag, an dem eine Ovulation durch das Verschwinden eines Graaf'schen Follikels festgestellt wurde. In der Mehrzahl aller Fälle (21 von 36 Zyklen, 58,3 %) wurde der erstmaliger Nachweis am dritten Zyklustag getätigt. Bei zwei (5,6 %) Zyklen bestätigte sich das Vorhandensein eines Gelbkörpers erst am fünften Zyklustag. Damit ließ sich in allen Fällen innerhalb der ersten fünf Zykstage die Entwicklung eines Gelbkörpers nachzeichnen. Dies war jeweils an der Stelle der Fall, an der sich zuvor der Graaf'sche Follikel befunden hatte. Da am zweiten Zyklustag keine sonographische Untersuchung durchgeführt wurde, stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit denen von SIQUEIRA et al. (2009) überein. Diese Autoren berichteten, dass am Ort der Ovulation in 55,5 % der Fälle zwei Tage nach dieser ein Corpus haemorrhagicum im Ultraschall sichtbar war. Bei einer von 18 Färsen war der Nachweis schon am ersten Tag möglich, bei allen anderen Tieren am dritten Tag. In der vorliegenden Studie waren sich anbildende Corpora lutea bei einer am zweiten Tag nach der Hormongabe festgestellten Ovulation durchschnittlich 1,5 Tage post ovulationem sichtbar, da eine sonographische Untersuchung in den ersten fünf Tagen nach der Hormonapplikation täglich durchgeführt wurde. Auch dies stimmt mit den bereits erwähnten Feststellungen von SIQUEIRA et al. (2009) überein. Durch die tägliche Sonographie nach einer Hormoninjektion war das durchschnittliche Intervall bis zum ersten Nachweis eines Gelbkörpers geringer als in den Kontrollzyklen, bei denen am zweiten Tag post ovulationem eventuell schon erkennbare Corpora lutea erst bei der Untersuchung am dritten Zyklustag nachgewiesen werden konnten.

Die Wachstumsphase des Gelbkörpers reicht vom zweiten bis zum zehnten Zyklustag. Eine Abnahme der Größe wird teilweise schon ab Zyklustag 14 beobachtet (SIQUEIRA et al., 2009). Bei zweiwelligen Zyklen beginnt eine Verkleinerung des zyklischen Gelbkörpers zwischen dem 15. und 16. Zyklustag. Werden drei Wellen ausgebildet, so geschieht dies zwischen dem 18. und 19. Tag (GINTHER et al., 1989b), da die Lutealphase bei dreiwelligen Tieren um zwei Tage verlängert ist (TOWNSON et al., 2002). Da der Fokus der vorliegenden Studie auf

dem Ovulationszeitpunkt lag und eine Ultraschallkontrolle erst ab dem 18. Zyklustag durchgeführt wurde, konnte eine Rückbildung des Corpus luteum nur im Vergleich mit dem Ausgangswert an diesem Tag vorgenommen werden. Eine Verkleinerung könnte daher schon vorher eingesetzt haben, wurde in diesem Fall aber nicht dokumentiert. Beispielsweise wies Kuh 3 in Kontrollzyklus 1 schon am 18. Zyklustag keinen sonographisch darstellbaren Gelbkörper mehr auf, sodass von einer vollständigen endogenen Luteolyse ausgegangen werden konnte. Eine Verringerung der Größe des Corpus luteum wurde im Durchschnitt ab dem 19. Tag in Kontrollzyklen beobachtet, was bedeutet, dass eine Rückbildung vom 18. auf den 19. Zyklustag sichtbar war. Nachfolgend verringerte sich die Größe des Corpus luteum weiter, nach durchschnittlich 3,9 Tagen waren keine Reste des Gelbkörpers mehr nachweisbar. Dies stimmt mit den erwähnten Ergebnissen von GINTHER et al. (1989b) überein.

Laut QUIRK et al. (1986) schrumpft das Corpus luteum bei induzierter sowie spontaner Luteolyse ab dem dritten Tag vor einer Ovulation. Die eigenen Untersuchungen zeigten, dass das Corpus luteum des vorherigen Zyklus zum Ovulationszeitpunkt in 21 von 36 (58,3 %) Fällen noch im Ultraschall darstellbar war, sich jedoch schon stark verkleinert hatte. Es kann also davon ausgegangen werden, dass eine Luteolyse zum Ovulationszeitpunkt schon stattgefunden hatte. Dies bestätigte sich auch in der am ersten Zyklustag durchgeführten Messung der Progesteronkonzentration, welche in allen Kontroll- und Behandlungsgruppen im Durchschnitt unter der Basalkonzentration von 3 nmol/l lag. Auch SIQUEIRA et al. (2009) beschrieben eine Korrelation zwischen der Plasmaprogesteronkonzentration und der Größe des Corpus luteum. Etwa 36 Stunden nach einer PGF_{2α}-Injektion ließ sich in ihrer Untersuchung eine Verringerung der Gelbkörpergröße nachweisen. Während die Progesteronkonzentration innerhalb von 24 Stunden nach einer PGF_{2α}-Injektion stark absank, nahm die Fläche des Corpus luteum erst nach 72 Stunden sehr geringe Werte an. Nach der Applikation von PGF_{2α} wurde in der vorliegenden Studie in allen Fällen neben dem Absinken der Progesteronkonzentration eine sonographisch darstellbare Gelbkörperrückbildung beobachtet. Diese begann 1,3 (Behandlungsgruppe 3) bis 1,8 (Behandlungsgruppe 1) Tage nach der Hormonapplikation. Der geringere Wert in Behandlungsgruppe 3 (Injektion am 17. Zyklustag) ließ sich durch eine beginnende endogene Luteolyse am physiologischen Zyklusende erklären, die sich bei Kuh 6 durch eine Progesteronkonzentration unter

dem Basalniveau am Injektionstag bestätigte. In diesen Fällen unterstützte die PGF_{2α}-Injektion die endogene Luteolyse lediglich, welche somit schneller voranschritt als bei einer Injektion in der Zyklusmitte, bei der keine endogene PGF_{2α}-Ausschüttung erwartet wurde. Im Durchschnitt begann die sonographisch sichtbare Gelbkörperrückbildung etwa einen Tag nachdem die Progesteronkonzentration gesunken war, was mit den oben erwähnten Feststellungen von SIQUEIRA et al. (2009) übereinstimmt. In den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen war Restgewebe desjenigen Corpus luteum, welches durch die PGF_{2α}-Injektion zur Rückbildung gebracht wurde, im Mittel noch 3,7 Tage im Ultraschall nachweisbar. Auch SIQUEIRA et al. (2009) berichteten von einer Dauer von 60 bis 72 Stunden, bis das Corpus luteum nach einer durch eine intramuskuläre Injektion von PGF_{2α} induzierten Luteolyse nicht mehr sichtbar war, was etwa zwei Tage nach dem Absinken des Progesteronwertes unter das Basalniveau der Fall war.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in zwölf von 36 Zyklen ein Corpus luteum mit Hohlraum. Alle sechs Kühe wiesen über den Versuchszeitraum hinweg mindestens ein Mal einen Gelbkörper mit Hohlraumbildung auf, während dieses Phänomen bei zwei Kühen öfter als zwei Mal auftrat. Das gehäufte Auftreten bei einigen Kühen lässt sich mit individuellen Schwankungen erklären. In der Studie von SIQUEIRA et al. (2009) wies ein Anteil von 61,1 % der Gelbkörper flüssigkeitsgefüllte Hohlräume auf, deren Größe im Zyklusverlauf schwankte und zu Beginn der Luteolyse verschwand. TOM et al. (1998) fanden bei 15 untersuchten Zyklen in neun Fällen einen Gelbkörper ohne Hohlraum, in den anderen sechs wies das Corpus luteum einen Hohlraum auf. Hinsichtlich der Plasmaprogesteronkonzentration unterscheiden sich Kühe, welche Gelbkörper mit oder ohne Hohlraum aufweisen, jedoch nicht. Schon GRUNERT (1982b) beschrieb, dass zystische Gelbkörper zweieinhalb Mal häufiger auftreten als Follikelzysten. Gelbkörpern mit Hohlräumen von unter 10mm Durchmesser wird jedoch keine Pathogenität zugeschrieben, sodass diese nicht als Sterilitätsursache angesehen werden.

5.4.3 Follikelentwicklung während des Zyklus

Das Follikelwachstum während des Zyklus verläuft beim Rind wellenartig. Während eines Zyklus werden mehrmals Follikelkohorten rekrutiert, aus denen ein dominanter Follikel selektiert wird. Der dominante Follikel der letzten Welle gelangt dann zur Ovulation, alle anderen fallen der Atresie anheim. In einigen Studien wird berichtet,

dass Zyklen mit zwei Wellen häufiger auftreten als solche mit drei Wellen (GINTHER et al., 1989a). So beobachteten KNOPF et al. (1989) bei neun von zehn Färsen die Entwicklung von zwei Wellen. In einer Studie von GINTHER et al. (1989b) wiesen 20 von 24 beobachteten Zyklen zwei Wellen auf, die restlichen vier Zyklen hatten drei Wellen. Ein ähnlich häufigeres Auftreten von zwei gegenüber drei Wellen beobachteten weitere Autoren (WOLFENSON et al., 2004; TOWNSON et al., 2002), dies wurde sowohl bei Färsen als auch bei Kühen beschrieben. Andere Autoren berichteten hingegen von einem vermehrten Vorkommen dreiwelliger Tiere, ebenfalls mit einer ähnlichen Verteilung bei Kühen und Färsen (SAVIO et al., 1988; BURNS et al., 2005; CELIK et al., 2005; SIROIS & FORTUNE, 1988). In einigen Erhebungen wurde vom vereinzelt auftretenden Vorkommen von Kühen mit vier Wellen berichtet (TOWNSON et al., 2002). Bei diesen Tieren erschienen die Wellen an Tag zwei, acht, 14 und 17 des Zyklus, der im Durchschnitt 23 Tage lang war (SIROIS & FORTUNE, 1988).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Anzahl der Follikelwellen in den Kontrollzyklen 2 und 3 bestimmt. In diesen Zyklen erlaubte eine frequente sonographische Untersuchung alle 48 Stunden und das Fehlen externer Hormonapplikationen die Beurteilung der physiologischen Abläufe auf den Ovarien. Es zeigte sich, dass drei von sechs Kühen zwei Follikelwellen aufwiesen, die restlichen drei Tiere bildeten drei Wellen aus. Vierwellige Zyklen kamen nicht vor, was aufgrund des seltenen Auftretens nicht überraschend war. In einem durch die vorangegangene gleichzeitige Hormongabe verkürzten Kontrollzyklus prägte Kuh 2 hingegen nur eine Welle aus, deren dominanter Follikel nach zehn Tagen zur Ovulation gelangte. Diese Resultate stimmten nur zum Teil mit vorangegangenen Beobachtungen überein, die ein vermehrtes Auftreten von zweiwelligen Zyklen postulierten. Andere Autoren legen jedoch ein Überwiegen dreiwelliger Zyklen dar. Aufgrund der geringen Fallzahl der vorliegenden Untersuchung lässt sich eine gesicherte Aussage über die häufigste Anzahl der Follikelwellen nicht treffen, zumal GROEGER (2008) feststellte, dass 50 % der Kühe nicht in jedem Zyklus dieselbe Follikelwellenanzahl aufweisen. Diese Beobachtung wurde jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt. Abweichungen der Follikelwellenanzahl in den Kontrollzyklen ergaben sich ausschließlich durch den bereits erwähnten verkürzten Zyklus bei Kuh 2.

GINTHER et al. (1989b) berichteten, dass die Follikelwellen bei zweiwelligen Zyklen an Tag null und zehn und bei dreiwelligen Zyklen an Tag null, neun und 16

erscheinen. KNOPF et al. (1989) beobachteten, dass Färsen, welche drei Wellen aufwiesen, die erste Welle eines Zyklus an ähnlichen Zyklustagen bildeten wie Tiere mit nur zwei Wellen. Aus der Betrachtung der Follikelwellenentwicklung (Kapitel 4.4) in der vorliegenden Untersuchung ließ sich schließen, dass der dominante Follikel der ersten Welle in den meisten Fällen sowohl bei Kühen mit zwei als auch mit drei Wellen pro Zyklus innerhalb der ersten sieben Tage seinen maximalen Durchmesser erreichte, was mit den Ergebnissen von KNOPF et al. (1989) übereinstimmt. Bei den Durchschnittswerten des maximalen Follikeldurchmessers ließ sich innerhalb der ersten sieben Tage eine Steigerung, bei der Anzahl der kleinen Follikel jedoch eine sinkende Tendenz feststellen. Dies gab einen Hinweis darauf, dass die Selektion des dominanten Follikels der ersten Welle innerhalb der ersten sieben Tage stattfindet. Eine negative Korrelation zwischen dem Durchmesser des dominanten Follikels und der Follikelanzahl konnte jedoch nicht statistisch belegt werden. Die Entwicklung der zweiten Welle unterschied sich deutlicher, da sie bei Kühen mit insgesamt zwei Wellen durchschnittlich schon am 19. Tag den Graaf'schen Follikel ausbildete, bei Kühen mit drei Wellen jedoch noch nicht. Bei diesen erreichte erst der dominante Follikel der dritten Welle seinen maximalen Durchmesser 20,8 Tage nach der letzten Ovulation. Das Heranwachsen einer Follikelwelle bei dreiwelligen Zyklen muss also etwas schneller vonstatten gehen als bei Kühen mit zwei Wellen, da der von diversen Autoren belegte Anstieg der durchschnittlichen Zykluslänge bei dreiwelligen gegenüber zweiwelligen Tieren nur etwa ein bis zwei Tage beträgt. Da Kühe, die drei Follikelwellen pro Zyklus anbauen, pro Welle weniger Zeit beanspruchen, kann vermutet werden, dass sie eine neue Welle nach einer durch die GnRH-Gabe bedingten Atresie schneller anbauen als zweiwellige Kühe.

Beim maximalen Durchmesser des dominanten Follikels einer Welle sowie beim Graaf'schen Follikel ergaben sich in den drei Kontrollzyklen individuelle Schwankungen. So ovulierten bei Kühen mit zwei Wellen im Mittel kleinere Follikel von 13,4 mm Durchmesser, während bei dreiwelligen Tieren durchschnittlich 14,6 mm große Follikel zur Ovulation gelangten. Dies widerspricht Beobachtungen von GINTHER et al. (1989b), die beschrieben, dass der Graaf'sche Follikel mit 14 mm bei dreiwelligen Kühen etwas kleiner ist als derjenige bei zweiwelligen Tieren mit 16 mm. Schon GROEGER (2008) konnte eine statistisch signifikante individuelle Abhängigkeit des präovulatorischen Follikeldiameters nachweisen. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Abweichungen werden aufgrund der geringen

Fallzahl auf diese individuelle Schwankungen zurückgeführt, da besonders Kuh 4 dazu neigte, in den Kontrollzyklen nur Follikel mit mindestens 16 mm Durchmesser zu ovulieren.

5.4.4 Follikelentwicklung vor der Ovulation

Die Untersuchungen per Blutentnahme und Ultrasonographie wurden bei allen Tieren nach der gleichzeitigen GnRH- und PGF_{2α}-Gabe, unabhängig vom Ovulationszeitpunkt nach der Hormongabe, bis zum fünften Tag post injectionem in 24stündigem Abstand fortgesetzt. Bei der Follikelentwicklung nach der Hormongabe ließ sich unterscheiden zwischen dem Wachstum von Follikeln, die zwei Tage nach der Hormongabe ovulierten und solchen, die atretisch wurden und somit nicht zur Ovulation gelangten. In der vorliegenden Studie ovulierten 55,6 % der Kühe am zweiten Tag nach der Hormonapplikation. Diese Tiere wiesen zum Zeitpunkt der Injektion einen dominanten Follikel in der Wachstumsphase auf einem der beiden Ovarien auf, der durch die von PGF_{2α} hervorgerufene Gelbkörperrückbildung sowie durch die Wirkung von GnRH zum Graaf'schen Follikel heranreifen und ovulieren konnte. Der dominante Follikel vergrößerte sich vom Tag der Hormonapplikation bis zum ersten Tag danach. Daraufhin sank der durchschnittliche Follikeldurchmesser, da durch die Ovulation ein großer Follikel verschwand.

In acht der 18 Zyklen fand eine Ovulation jedoch später als am zweiten Tag nach der Hormonapplikation statt. Hatte ein Follikel seinen maximalen Durchmesser und damit seine dominante Phase schon überschritten, so wurde er atretisch und eine neue Welle bildete sich heran. Dies schlug sich im durchschnittlichen Follikeldurchmesser nieder, welcher in dieser Teilgruppe ab dem Tag der Hormongabe bis zum vierten Folgetag stetig absank und erst am fünften Tag post applicationem erneut anstieg. Eine Voraussage des Ovulationszeitpunktes konnte jedoch aufgrund der Befunde am Tag der Hormongabe nicht getroffen werden, da kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem maximalen Follikeldurchmesser beziehungsweise der Follikelanzahl und dem Ovulationszeitpunkt nachweisbar war. QUIRK et al. (1986) berichteten, dass auch Färsen, bei denen am Tag der PGF_{2α}-Injektion vorhandene große Follikel atretisch wurden, nach spätestens drei Tagen ovulierten, da ein anderer Follikel bis zu diesem Zeitpunkt ovulatorische Größe angenommen hatte. In der vorliegenden Untersuchung hingegen hatte erst am elften Tag nach der gleichzeitigen GnRH- und PGF_{2α}-Gabe bei allen Kühen eine Ovulation stattgefunden,

durchschnittlich dauerte es 4,6 Tagen bis zur Ovulation. Dies stimmt eher mit den Resultaten von KIM et al. (2005) überein, die ihre Analysen an laktierenden Kühen vornahmen. In ihrer Untersuchung reagierten neun von 20 Kühen mit einer Follikelatresie auf eine GnRH-Applikation. Die Anbildung einer neuen Follikelwelle erfolgte bei vier dieser Kühe zwei Tage später, ein Tier bildete drei Tage später einen neuen dominanten Follikel heran und bei vier Kühen dauerte dies vier Tage. Bis zum neunten Tag nach der ersten Injektion waren diese Follikel soweit herangereift, dass sie durch eine erneute GnRH-Gabe ovulierten. Das verlängerte Intervall zwischen der Hormonapplikation und der folgenden Ovulation kann eventuell durch die differente Stoffwechsellage bei laktierenden Kühen im Vergleich zu Färsen erklärt werden.

Die Injektion von GnRH führte dazu, dass die Anzahl kleiner Follikel bis zum zweiten Tag nach der Hormongabe stark anstieg, dann auf einem hohen Niveau blieb und am fünften Tag, zugleich mit dem Anstieg des Follikeldurchmessers, wieder absank. Dies kann durch die von GnRH induzierte FSH-Ausschüttung erklärt werden, welche die Bildung von Follikeln anregt. Die Reifung einer neuen Follikelwelle, nachweisbar durch das Absinken der Follikelanzahl sowie die Ausbildung eines neuen dominanten Follikels mit einer Größe von über 8 mm, fand ab dem fünften Tag nach der Hormongabe statt. Diese neu entstandene Welle bildete entweder den Graaf'schen Follikel aus oder bei Kühen, welche schon ovuliert hatten, die erste Welle des folgenden Zyklus.

In den Kontrollzyklen erreichte der Graaf'sche Follikel einen höheren durchschnittlichen maximalen präovulatorischen Durchmesser als im Gesamtdurchschnitt der durch Hormongaben beeinflussten Zyklen, da der ovulierende Follikel bei diesen in zwei Fällen nur eine Größe von 8 bis 9 mm erreichte. In diesen Fällen wurde davon ausgegangen, dass durch den Wegfall der Progesteronwirkung nach der PGF_{2α}-Injektion sowie durch die von GnRH induzierte LH-Ausschüttung kleinere Follikel zur Ovulation gelangten, als dies im physiologischen Zyklusverlauf der Fall gewesen wäre. Diese konnten nur ohne die Konkurrenz eines bereits vorhandenen Graaf'schen Follikels zur Ovulationsreife gelangen.

5.5 Endokrinologische Parameter

5.5.1 Progesteron

Die Plasmakonzentration von Progesteron fällt im physiologischen Zyklusverlauf spätestens am zweiten Tag vor der Ovulation unter das Basalniveau (QUIRK et al., 1986). Eine natürliche Luteolyse geht mit einem Absinken der Progesteronkonzentration von durchschnittlich $17,5 \pm 1,9$ nmol/l auf $8,9 \pm 1,6$ nmol/l innerhalb von 24 Stunden und auf $1,9 \pm 0,3$ nmol/l innerhalb von 48 Stunden einher (GLENCROSS & POPE, 1981). Dies bestätigte sich auch durch die Resultate der vorliegenden Studie. Am ersten Tag des Zyklus lag die Progesteronkonzentration in 95,2 % der Fälle unter 3 nmol/l. Dabei gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollzyklen und den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen. Zum Ovulationszeitpunkt ist eine Progesteronkonzentration unter dem Basalniveau zu erwarten, da Follikel physiologischerweise nur bei geringen Progesteronkonzentrationen ovulieren. In zwei von 36 Fällen lag die Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag jedoch über 3 nmol/l. Diese Ausnahmen ließen sich damit begründen, dass die Ovulation eines kleinen Follikels in den durchgeführten Untersuchungen nicht immer eindeutig feststellbar war und somit erst ein sonographisch darstellbares Corpus luteum als Beweis für eine stattgefundene Ovulation dienen konnte. In einigen Fällen ovulierten Follikel unter einer Größe von 10 mm Durchmesser, deren individueller Nachweis sich schwieriger gestaltete, da es von diesen oft mehrere gab. Neu entstehende Gelbkörper produzieren etwa ab dem zweiten Tag post ovulationem eine entsprechend nachweisbare Menge an Progesteron (ROELOFS et al., 2004).

Alle in einer Erhebung von GLENCROSS & POPE (1981) zwischen dem achten und 14. Zyklustag mit Cloprostenol behandelten Färsen reagierten mit einer Luteolyse. Nach der Injektion fiel die Progesteronkonzentration innerhalb von 24 Stunden von durchschnittlich $19,7 \pm 2,2$ nmol/l auf $1,9 \pm 0,3$ nmol/l ab und hatte am übernächsten Tag Basalkonzentrationen von $1,0 \pm 0,3$ nmol/l erreicht. GINTHER et al. (2007) bestätigten, dass die Progesteronkonzentration im Blut innerhalb von 48 Stunden nach einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Injektion auf unter 3,2 nmol/l absank. Bei einer gleichzeitigen Injektion von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ erfolgte eine Luteolyse unbeeinflusst von GnRH (STEVENS et al., 1993). Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass die Progesteronkonzentration in allen Fällen 24 Stunden nach der simultanen Injektion von GnRH und $\text{PGF}_{2\alpha}$ unter das Basalniveau abgesunken war. Der Abfall der

Progesteronkonzentration vom Tag der Hormonapplikation bis zum ersten Tag danach war statistisch hochsignifikant. In 88,9 % der untersuchten Zyklen sank die Konzentration bis zum zweiten Tag post injectionem noch weiter ab. Dies deutet auf eine Inhibition der Gelbkörperfunktion hin, die mit der Induktion der Luteolyse einherging. In einem Fall war schon bei der Blutuntersuchung am Tag der Hormongabe ein Wert unter der Basalkonzentration nachweisbar, was auf eine bereits vor der Hormongabe im physiologischen Zyklusverlauf erfolgte Luteolyse hindeutet. Da sich die Kuh im beschriebenen Fall am 17. Tag des Zyklus befand und in den unbeeinflussten Zyklen zwei Follikelwellen anbildete, ist eine physiologische Luteolyse zu diesem Zeitpunkt nicht außergewöhnlich. Eine Verkleinerung des zyklischen Gelbkörpers findet, wie GINTHER et al. (1989b) berichten, bei zweiwelligen Zyklen zwischen dem 15. und 16. Zyklustag statt.

In 55,6 % (zehn von 18) der durch Hormongaben beeinflussten Zyklen konnte am zweiten Tag nach einer Hormongabe eine Ovulation festgestellt werden. In 60 % dieser Zyklen ließ sich am fünften Tag nach der Hormongabe ein Anstieg der Progesteronkonzentration über das Basalniveau verzeichnen. Dies ist laut ROELOFS et al. (2004) zu erwarten, die einen Anstieg der Progesteronkonzentration durchschnittlich $33,8 \pm 1,1$ Stunden post ovulationem nachwiesen. In einem Fall war eine Progesteronkonzentration über dem Basalniveau schon ab dem dritten Tag nach der Hormoninjektion nachweisbar, auch diese Kuh hatte am zweiten Tag post applicationem ovuliert. Der verfrühte Anstieg ist jedoch mit biologischen Schwankungsbreiten erklärbar. Für die drei verschiedenen Zeitpunkte der Hormongabe waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Niveau und die Form des Verlaufes der Progesteronkonzentration nachweisbar.

5.5.2 Östradiol-17 β

Zwischen dem achten und 14. Zyklustag liegt die Östradiol-17 β -Konzentration im Blutplasma bei durchschnittlich 3,7 pmol/l (GLENCROSS et al., 1981, GLENCROSS & POPE, 1981). Wie CHENAULT et al. (1975) beschrieben, befindet sich die Konzentration bis zum vierten Tag vor der Ovulation auf einem niedrigen Level von durchschnittlich 7,3 pmol/l. Ab dem dritten Tag bis etwa zwölf Stunden vor der Ovulation beginnt ein Anstieg auf 22 pmol/l. Östradiol-17 β erreicht seine Peakkonzentration von 18,4 bis 25,7 pmol/l einen Tag vor dem Östrus. Zum Zeitpunkt des LH-Peaks befindet sich die Konzentration bei durchschnittlich 27,2

pmol/l (GLENCROSS et al., 1973). Nach dem Erreichen des Maximums sinkt sie innerhalb von fünf Stunden rapide um 50 % ab, nach 14 Stunden ist das Basalniveau wieder erreicht (CHENAULT et al., 1975). Auffällig ist ein zweiter Peak am vierten bis sechsten Tag nach der Brunst mit Konzentrationen von 17,6 bis 25,7 pmol/l (GLENCROSS et al., 1973; GLENCROSS et al., 1981; GLENCROSS & POPE, 1981). Auch zwischen dem elften und 15. Zyklustag kann es zu einigen signifikanten Anstiegen der Östradiol-17 β -Konzentration kommen (GLENCROSS et al., 1973). Bei einer natürlichen Luteolyse, die in einer Studie von GLENCROSS & POPE (1981) durch das Absinken der Plasmaprogesteronkonzentration in der Kontrollgruppe bestimmt wurde, stieg die Östradiol-17 β -Konzentration innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn der Luteolyse von durchschnittlich $8,1 \pm 1,8$ pmol/l auf $13,9 \pm 2,2$ pmol/l. Einen weiteren Tag später war der Wert auf $24,2 \pm 3,3$ pmol/l gestiegen. Durchschnittlich ein bis zwei Tage nach dem Beginn der Luteolyse kam es zu einem Peak von $37,1 \pm 1,8$ pmol/l, bevor die Östradiol-17 β -Konzentration innerhalb von 24 Stunden auf Basalniveau absank.

Da die Östradiol-17 β -Konzentration in der vorliegenden Studie in den Kontrollzyklen nur am Tag der festgestellten Ovulation gemessen wurde, ließ sich keine Aussage über den Verlauf vor der Brunst machen. Am ersten Zyklustag schwankten die Werte stark, was sich auf unterschiedliche Zeitpunkte der Blutprobenentnahme nach dem LH-Peak und der daraufhin stattfindenden Ovulation zurückführen ließ. Es waren am ersten Zyklustag auch Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze zu beobachten, was darauf hinwies, dass die Ovulation schon mehr als die von CHENAULT et al. (1975) zum Absinken der Östradiol-17 β -Konzentration auf das Basalniveau postulierten 14 Stunden zurücklag. Dies war möglich, da eine Ovulationskontrolle alle 24 Stunden durchgeführt wurde. Hohe Konzentrationen von bis zu 38,3 pmol/l zeigten, dass einige Blutproben jedoch innerhalb der ersten Stunden post ovulationem entnommen wurden, sodass die Peakkonzentration noch nicht deutlich unterschritten wurde. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrollzyklen und den durch Hormongaben beeinflussten Zyklen bezüglich der Östradiol-17 β -Konzentration am ersten Zyklustag festgestellt.

Die Entwicklung der Östradiol-17 β -Konzentration nach einer Behandlung mit Cloprostenol zwischen dem achten und 14. Zyklustag untersuchten GLENCROSS & POPE (1981). In den ersten beiden Tagen nach einer Induktion der Luteolyse stieg die Östradiol-17 β -Konzentration von Basalwerten um $3,7 \pm 0,7$ pmol/l am

Injektionstag auf $12,9 \pm 2,6$ pmol/l und $20,6 \pm 4,0$ pmol/l an den beiden folgenden Tagen. Danach fiel sie innerhalb von 24 Stunden auf das Basalniveau ab, was dem Verlauf um den Ovulationszeitpunkt entspricht.

Auffällig war, dass in allen drei Behandlungsgruppen der vorliegenden Studie am Tag der Applikation von GnRH und PGF_{2α} (Zyklustag sieben, 14 oder 17) bei einigen Kühen Konzentrationen oberhalb der Basalkonzentration, die laut GLENCROSS et al. (1981) zwischen dem achten und 14. Zyklustag erwartet wird, gemessen wurden. Die Blutprobe am Tag der Hormongabe wurde vor der Injektion entnommen und stellte somit einen physiologischen Wert dar. Die erhöhte Konzentration am Tag der Hormongabe in der Behandlungsgruppe 1 (Zyklustag sieben) kann mit dem von GLENCROSS et al. (1973) beschriebenen zweiten Östradiol-17β-Peak nach der Ovulation erklärt werden. Eine bei der Injektion am 14. beziehungsweise 17. Zyklustag vorhandene, über Basalniveau erhöhte Konzentration in der Behandlungsgruppe 2 und 3 wies darauf hin, dass bei der betreffenden Kuh der präovulatorische Anstieg der Östradiol-17β-Konzentration schon eingesetzt hatte, obwohl GLENCROSS & POPE (1981) bis zum 14. Zyklustag Werte unter Basalniveau postulierten. Die durchschnittliche Konzentration war bei der Hormongabe am 17. Zyklustag in Behandlungsgruppe 3 aufgrund der Nähe zum physiologischen Zyklusende am höchsten.

In allen drei Behandlungsgruppen ließ sich im Durchschnitt der Östradiol-17β-Konzentration vom Tag der Hormongabe bis zum folgenden Tag ein deutlicher Abfall erkennen, da einige Follikel bis zum ersten Tag nach der Hormongabe an Größe verloren und somit weniger Östradiol-17β produzierten. Eine Veränderung der Konzentration bezüglich des Tages nach der Injektion ließ sich auch statistisch signifikant belegen. In Behandlungsgruppe 1 sank die Konzentration bis zum zweiten Tag post applicationem kontinuierlich und schwankte in den folgenden Tagen. Dies ist bedingt durch die in dieser Gruppe sehr unterschiedlichen Ovulationszeitpunkte bei zwei- und dreiwelligen Kühen. Ein dem Basalniveau naher Tiefststand der Konzentration am dritten Tag nach der Hormongabe war in Behandlungsgruppe 2 zu verzeichnen. Da in dieser Gruppe fast alle Kühe am zweiten Tag nach der Hormongabe ovulierten, stellt die leicht erhöhte Konzentration an Tag zwei post applicationem einen präovulatorischen Anstieg dar, während sich in der geringen Konzentration an Tag drei der Abfall nach der Ovulation zeigt. In Behandlungsgruppe 3 stieg die durchschnittliche Konzentration vom zweiten bis zum fünften Tag nach der

Hormongabe wieder leicht an, da einige Follikel in diesem Zeitraum begannen, an Größe zuzunehmen und somit vermehrt Östradiol-17 β produzierten. Insgesamt zeigte sich in den Behandlungsgruppen 1 und 3 ab dem dritten Tag nach der Hormonapplikation ein tendenzieller Anstieg der Konzentration, in Behandlungsgruppe 2 stiegen die Werte jedoch erst ab dem vierten Tag nach der Hormonapplikation. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass in Behandlungsgruppe 2 bis auf eine Ausnahme alle Kühe synchron am zweiten Tag nach der Hormongabe ovuliert hatten und danach begannen, eine neue Follikelwelle anzubilden. Aus diesem Grund gab es geringere individuelle Schwankungen, die den Mittelwert verändern konnten. Für die Östradiol-17 β -Konzentration ließ sich im Bezug auf den Verlauf nach der gleichzeitigen Hormonapplikation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen nachweisen. Auch in der absoluten Höhe unterschieden sich die Konzentrationen von Östradiol-17 β nach der Hormongabe nicht signifikant. Es konnte also kein Einfluss des Injektionstages auf die Östradiol-17 β -Konzentration beobachtet werden.

Unterteilte man die Gesamtheit der durch Hormongaben beeinflussten Zyklen in eine Teilgruppe, bei der eine Ovulation am zweiten Tag post applicationem nachgewiesen wurde und in eine Teilgruppe, die erst später ovulierte, so ergaben sich interessante Beobachtungen. Diejenigen Kühe, welche am zweiten Tag nach der Hormongabe noch nicht ovuliert hatten, zeigten am Tag der Hormongabe eine höhere Östradiol-17 β -Konzentration als Tiere, die am zweiten Tag post applicationem ovulierten. Dies wies darauf hin, dass die später ovulierenden Tiere zum Injektionszeitpunkt einen großen Östradiol-17 β produzierenden Follikel aufwiesen, welcher seine dominante Phase aber schon so weit überschritten hatte, dass er durch die GnRH-Gabe atretisch wurde. Bei dieser Teilgruppe belegte der deutliche Abfall der Konzentration bis zum ersten Tag nach der Hormongabe eine beginnende Follikelatresie, die mit dem Absinken des Follikeldurchmessers und dessen Kapazität zur Östradiol-17 β -Synthese einherging. Aufgrund des höheren Ausgangsniveaus blieb die Konzentration in dieser Teilgruppe jedoch auch in den auf die Hormongabe folgenden Tagen auf einem höheren Level als die Teilgruppe der Tiere, welche am zweiten Tag nach der Hormongabe ovuliert hatten. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Östradiol-17 β -Konzentration zum Hormongabezeitpunkt und dem Ovulationszeitpunkt nachweisen.

Die im physiologischen Zyklusverlauf zu beobachtenden, von diversen Autoren beschriebenen Veränderungen der Östradiol-17 β -Konzentration vor und zum Zeitpunkt der Ovulation ließen sich in der vorliegenden Untersuchung insofern nicht bestätigen, als dass diejenigen Kühe, welche innerhalb der ersten zwei Tage nach der Hormoninjektion einen Graaf'schen Follikel anbildeten und ovulierten, keinen Peak der Östradiol-17 β -Konzentration ein bis zwei Tage vor dem Eisprung zeigten. Dieses Phänomen beschrieben schon LUCY & STEVENSON (1986). Sie wiesen nach, dass nach einer GnRH-Injektion trotz einer Ovulation keine Brunstsymptome auslösenden Östradiol-17 β -Peaks beobachtet werden konnten. Tatsächlich erreichte die Konzentration in der vorliegenden Studie den geringsten Wert am zweiten Tag post injectionem, jenem Tag, an dem die Ovulation festgestellt wurde. Somit gab es zwar keinen präovulatorischen Peak, jedoch sank die Konzentration postovulatorisch etwas ab.

5.6 Schlussbetrachtung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer simultanen Injektion der Hormonanaloga von GnRH und PGF_{2 α} auf ovarielle Vorgänge beim Rind dokumentiert und interpretiert. Die Motivation zu dieser Untersuchung ergab sich daraus, dass im Rahmen von Hormonprogrammen bei dieser Tierart teilweise beide Wirkstoffe verabreicht werden, ohne dass Informationen darüber bestehen, zu welchen endokrinen Folgen dies führt. Erstmals wurde in dieser Untersuchung zur Wirkung der zeitgleichen Applikation von GnRH und PGF_{2 α} die Konzentration von Östradiol-17 β bestimmt. Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Follikelwellenentwicklung und dem Ovulationszeitpunkt nach der Hormonapplikation waren möglich, da das Wachstum dominanter Follikel auf den Ovarien nach der Hormonapplikation sonographisch verfolgt wurde. Es stellte sich heraus, dass die Abstände zwischen der Injektion und einer Ovulation sehr variabel und unter anderem von der Anzahl der Follikelwellen sowie vom Zustand des dominanten Follikels zum Zeitpunkt der Applikation abhängig waren. Da unter Praxisbedingungen in der Regel weder die Follikelwellenanzahl behandelter Kühe noch der genaue Zyklustag bekannt sind, eignet sich die Behandlung in dieser Form nicht für eine Brunstsynchronisation zur terminierten Besamung. Ein stark erhöhter Anteil

Diskussion

verkürzter Brunstzyklen nach der Simultaninjektion, der in der Literatur beschrieben wurde, konnte nicht bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Die Anwendung von Hormonpräparaten zur Brunstinduktion oder Brunstsynchronisation ist in modernen Rinderbeständen weit verbreitet. Trotz einiger Untersuchungen zur simultanen Applikation von GnRH und PGF_{2α}, die in der Literatur in Brunstsynchronisationsprogramme einbezogen oder zur Therapie von Gynäkopathien eingesetzt wird, fehlt bisher eine Studie zur Beurteilung der genauen ovariellen und endokrinen Vorgänge nach einer solchen Behandlung. Nur durch eine detaillierte Darstellung kann der wissenschaftliche und praktische Nutzen einer solchen Behandlung auf laktierende Kühe überprüft werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden sechs Deutsche Holstein schwarzbunte Kühe über drei Kontroll- sowie drei durch eine simultane Applikation von GnRH und PGF_{2α} beeinflusste Behandlungszyklen hinweg sonographisch sowie durch Blutprobenentnahme untersucht. Die Beobachtungen begannen mit einem Kontrollzyklus, im Folgenden wechselten sich Kontroll- und Behandlungszyklen ab. Die Hormoninjektion in Behandlungsgruppe 1 erfolgte am siebten Zyklustag, in Behandlungsgruppe 2 am 14. und in Behandlungsgruppe 3 am 17. Zyklustag. Die Kühe wurden randomisiert je einer der drei Behandlungsgruppen zugeordnet und durchliefen im Versuchszeitraum jede Behandlungsgruppe ein Mal.

Der Tag, an dem eine Ovulation sonographisch durch das Verschwinden eines Graaf'schen Follikels nachweisbar war, wurde als Zyklustag 1 definiert. In allen Zyklen erfolgte eine sonographische Untersuchung der Ovarien zwischen dem ersten und siebten Tag in 48stündigem Abstand. In den Kontrollzyklen 2 und 3, welche jeweils auf einen Behandlungszyklus folgten, wurden die Ovarien zur Darstellung einer eventuell verkürzten Zyklusdauer darüber hinaus vom siebten bis zum 15. Zyklustag jeden zweiten Tag sonographisch dargestellt. Die Ovulationskontrolle erfolgte jeweils ab dem 18. Tag. Eine sonographische Untersuchung wurde in den Behandlungsgruppen am Tag der simultanen Hormoninjektion sowie an den folgenden fünf Tagen durchgeführt. Blutproben zur Progesteron- und Östradiol-17β-Bestimmung wurden am ersten Zyklustag sowie am Tag der Hormoninjektion und an den folgenden fünf Tagen entnommen. Die Konzentrationsbestimmung der Hormone erfolgte mittels Radio-Immuno-Assay aus dem Blutserum der Kühe. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm BMDP/Dynamic, Release 7.0 durchgeführt.

Zusammenfassung

Es ergaben sich folgende relevante Ergebnisse:

- Die Zykluslänge in den Behandlungsgruppen 1 und 2 (12,2 beziehungsweise 15,5 Tage) war im Vergleich zu den Kontrollzyklen, welche durchschnittlich 20,4 Tage lang waren, statistisch signifikant verkürzt ($p < 0,01$ für Behandlungsgruppe 1, $p < 0,05$ für Behandlungsgruppe 2).
- Die Zykluslänge in den auf einen Behandlungszyklus folgenden Kontrollzyklen 2 und 3 (21,0 beziehungsweise 18,5 Tage) war im Vergleich zu Kontrollzyklus 1 (21,8 Tage), dem keine Hormongabe vorausging, nicht statistisch signifikant verändert ($p > 0,05$).
- Die Länge der Kontrollzyklen unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen Kühen mit zwei oder drei Follikelwellen ($p = 0,34$).
- Ausschließlich in Behandlungsgruppe 1 ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ovulationszeitpunkt nach der Hormongabe und der Anzahl der Follikelwellen in den Kontrollzyklen nachweisen ($p = 0,03$). Hierbei ovulierten Kühe, die in den Kontrollzyklen 2 und 3 zwei Follikelwellen ausbildeten, am zweiten Tag nach der Hormongabe, Tiere mit drei Follikelwellen zwischen neun und elf Tagen post injectionem.
- Die höchste Synchronisationsrate wurde in Behandlungsgruppe 2 mit der Injektion am 14. Zyklustag erreicht, hier ovulierten fünf der sechs (83,3 %) Kühe am zweiten Tag post injectionem.
- Der sonographische Nachweis eines Corpus luteum zu Beginn eines Zyklus gelang in 100 % der Fälle innerhalb der ersten fünf Tage post ovulationem.
- Eine sonographisch sichtbare Gelbkörperrückbildung konnte zwischen einem und drei Tagen nach der Injektion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ festgestellt werden. Der Zeitpunkt der Injektion im Zyklus hatte dabei keinen Einfluss auf die Rückbildung.
- Die Progesteronkonzentration am ersten Zyklustag lag in 95,2 % der Fälle unter dem Basalniveau von 3 nmol/l. Dabei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Behandlungszyklen ($p = 0,12$).
- 24 Stunden nach einer Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ war in 100 % der Fälle eine vollständige funktionelle Luteolyse durch ein statistisch hochsignifikantes Absinken der Progesteronkonzentration unter das Basalniveau nachweisbar (p

Zusammenfassung

< 0,0001). Die gleichzeitige Gabe von GnRH und PGF_{2α} führte unabhängig vom Zyklustag der Injektion zu einer Luteolyse.

- Die Konzentration von Östradiol-17β veränderte sich durch die Hormongaben im Vergleich zwischen den drei Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,68$), bezüglich des Tages nach der Hormonapplikation ergaben sich statistisch signifikante Konzentrationsschwankungen ($p = 0,01$). Kühe, die am zweiten Tag nach der Hormongabe ovulierten, zeigten am Tag der Injektion eine niedrigere Östradiol-17β-Konzentration als später ovulierende Kühe. Dies ließ sich jedoch nicht statistisch belegen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die kombinierte Gabe von GnRH und PGF_{2α} entgegen den Angaben in der Literatur nicht zu einer signifikanten Verkürzung der Folgezyklen führt. Weiterhin konnten keine auf die simultane Hormonapplikation zurückzuführenden endokrinen Veränderungen festgestellt werden, Schwankungen der Hormonkonzentrationen wurden lediglich durch die Luteolyse und folgende Ovulationen verursacht. Insgesamt ovulierten 55,6 % der Kühe am zweiten Tag nach der Hormonapplikation. Eine Voraussage des Ovulationszeitpunktes war aufgrund der Befunde am Tag der Hormongabe nicht möglich. Da die Follikelwellenanzahl sowie der genaue Zyklustag Einfluss auf die Synchronisationsrate der Ovulation haben, eignet sich die simultane Injektion nicht zur Brunstsynchronisation.

7 Summary

The injection of exogenous hormones is often used to induce or synchronise estrous in today's cattle farming. Some authors described beforehand the effects of a simultaneous injection of GnRH- and PGF_{2α}-analogues to treat gynaecological diseases or synchronise estrous, but the specific changes in the ovary as well as endocrine variations after this treatment have yet to be fully disclosed. The scientific and practical significance of a simultaneous treatment of lactating dairy cows can only be determined by a detailed description as it was performed in the present study.

Six cows of the German Holstein breed were used in this study. They were monitored sonographically and endocrinologically during three untreated control cycles and three treatment cycles, during which a simultaneous injection of GnRH- and PGF_{2α}-analogues was given on day seven of the cycle in group 1, on day 14 in group 2 and on day 17 of the cycle in group 3. The experiment began with a control cycle and continued with a treatment cycle. This pattern was kept until the end of the study. Each cow was randomly included into one of the three treatment-groups exactly once.

Day one of the cycle was defined as the day on which a graafian follicle was no longer visible during the daily transrectal ultrasound examination. In order to determine the first day of a cycle, ultrasonography was performed from day 18 until ovulation occurred. The examination was then performed every 48 hours between day one and seven of each cycle. To identify a shortened estrous cycle in a control cycle following a treatment cycle the ultrasound examinations were continued every other day until day 15. On the day of a treatment and on the five days following treatment ultrasound was also performed. Blood samples were collected on day 1 of every cycle, on the day of hormonal treatment and on the five days following the treatment. Concentrations of progesterone and estradiol-17β were determined from the blood serum using a radio-immuno-assay method. A statistical evaluation was performed by the BMDP/Dynamic program Release 7.0.

The relevant findings in the present study were the following:

- The cycle length in groups 1 and 2 (12.2 and 15.5 days, respectively) was significantly shortened compared to the control cycles, which had an average length of 20.4 days ($p < 0.01$ in group 1, $p < 0.05$ in group 2).

Summary

- The length of control cycles 2 and 3 (21.0 and 18.5 days, respectively) which followed a cycle influenced by hormonal treatment did not differ significantly from the length of control cycle 1 (21.8 days) which was not preceded by a hormonal treatment ($p > 0.05$).
- The differences of the cycle length between cows, possessing two or three follicular waves per cycle was statistically insignificant ($p = 0.34$).
- Only in group 1 a statistically significant correlation was found between the time the ovulation occurred after the hormonal treatment and the number of follicular waves formed by the cow during a control cycle ($p = 0.03$). Those cows which had two follicular waves during control cycles 2 and 3 ovulated on day two after treatment, while it took cows developing three follicular waves between nine and eleven days to ovulate.
- The highest synchronisation rate was found in group 2 with the treatment on day 14 of the cycle, in which five out of six cows (83.3 %) ovulated on the second day after the treatment.
- It was possible to detect the corpus luteum by ultrasonography for the first time after ovulation in 100 % of the cases within the first five days of the cycle.
- The size of the corpus luteum decreased between one and three days after an injection of $\text{PGF}_{2\alpha}$. The day of the cycle on which the treatment occurred had no influence on this process.
- The progesterone concentration on day one of a cycle was below the basal level of 3 nmol/l in 95.2 % of the cycles, disregarding whether it was a control or a treatment cycle ($p = 0.12$).
- A complete functional luteolysis could be confirmed in 100 % of the cases 24 hours after the application of $\text{PGF}_{2\alpha}$ based on a statistically significant decrease of the progesterone concentration below the basal level ($p < 0.0001$). The simultaneous injection of GnRH and $\text{PGF}_{2\alpha}$ led to luteolysis unaffected by the day of injection.
- The concentrations of estradiol-17 β did not differ significantly between the three groups ($p = 0.68$), but statistically significant changes in the hormonal concentration were found between days after the treatment ($p = 0.01$). Cows ovulating on day two after treatment had lower concentrations of estradiol-17 β on the day of the hormone injection than cows that ovulated later, but this finding could not be statistically confirmed.

In conclusion, a simultaneous injection of GnRH and PGF_{2α} does not lead to a significant shortening of the following estrous cycle, disregarding of other authors' findings. Also, no endocrine changes could be determined which were caused by the combined hormonal treatment rather than by luteolysis and ovulation. Altogether, 55.6 % of the cows ovulated on day two after hormonal treatment. It was impossible to predict the time of ovulation based on the data available on the day of treatment. The number of follicular waves developed by an individual cow and the day of the cycle on which the treatment occurred influenced the possibility of synchronisation of ovulation by the simultaneous application, so that this hormonal treatment cannot be used successfully to synchronise estrous in cattle.

8 Anhang

8.1 Material und Methoden

8.1.1 Tierdaten

Tabelle 29: Daten der sechs Kühe. Angegeben sind das Alter der Tiere zu Versuchsbeginn in Monaten sowie die Anzahl der Tage seit der letzten Kalbung.

Kuhidentifikation	Alter in Monaten	Anzahl der Tage post partum
Kuh 1	56	520
Kuh 2	74	644
Kuh 3	81	42
Kuh 4	95	172
Kuh 5	54	471
Kuh 6	64	143
Durchschnitt	71	333

8.1.2 Verwendete Materialien

- Pie Medical Scanner 100 LC, mit 8 Mhz Linearschallkopf
- Siemens Sonoline Prima, mit 7,5 MHz Linearschallkopf
- Sony Video Graphic Printer UP-890MD
- Gleitgel mit Schutzfilm, Selectavet, Dr. Otto Fischer, 83629 Weyarn-Holzolling
- Rektalisierungshandschuhe „Soft Examination“, Krutex
- 18 Gauge x 1 ½“ Einmal-Injektionskanüle, Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen
- 20 Gauge x 1 ½“ Einmal-Injektionskanüle, Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen
- Luer Solo 2 ml Spritze, Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen
- Eppendorf Reference 1000 µl Pipette, Peter-Henlein-Str. 2, 50389 Wesseling-Berzdorf
- Serumröhrchen Li Heparin, Sarstedt, Rommelsdorfer Straße, 51588 Nümbrecht
- Pipettenspitze 1000 µl blau, Sarstedt, Rommelsdorfer Straße, 51588 Nümbrecht
- Röhre 3,5 ml, 55x12 mm, Sarstedt, Rommelsdorfer Straße, 51588 Nümbrecht
- Eindrückstopfen violett, Sarstedt, Rommelsdorfer Straße, 51588 Nümbrecht

Anhang

- Gonavet veyx ® Depherelin (50 µg Gonadorelin pro ml), Veyx-Pharma GmbH, Söhreweg 6, 34639 Schwarzenborn
- PGF Veyx ® forte (250 µg Cloprostenol pro ml), Veyx-Pharma GmbH, Söhreweg 6, 34639 Schwarzenborn
- Kühlschrank Liebherr KT1580 Type 100231
- Rotina 35R Zentrifuge, Hettich Zentrifugen, Natland 8, 45478 Mülheim an der Ruhr
- Gefrierschrank Elektrolux, Fürther Str. 246, 90429 Nürnberg

8.2 Definitionen

Kleine Follikel = bis 8 mm Durchmesser
Mittlere Follikel = 8 und 9 mm Durchmesser
Große Follikel = ab 10 mm Durchmesser

8.3 Einzelergebnisse

8.3.1 Zykluslängen

Tabelle 30: Zykluslänge der sechs Kühe im Vergleich. Dargestellt ist die Zykluslänge in Tagen für drei Kontrollzyklen und drei durch Hormongaben beeinflusste Zyklen.

	Kontroll- zyklus 1	Kontroll- zyklus 2	Kontroll- zyklus 3	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Kuh 1	22	18	21	8	15	20
Kuh 2	21	20	10	8	15	26
Kuh 3	20	21	20	15	15	18
Kuh 4	20	27	23	17	18	24
Kuh 5	23	21	17	17	15	20
Kuh 6	25	19	20	8	15	18

Anhang

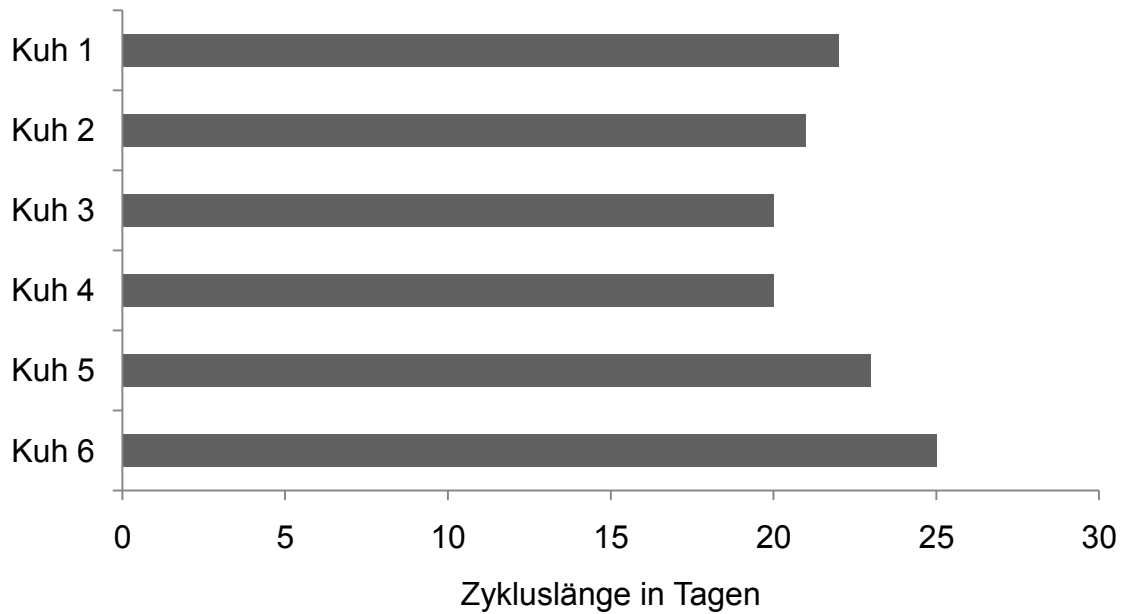


Abbildung 18: Vergleich der Zykluslängen in Kontrollzyklus 1. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

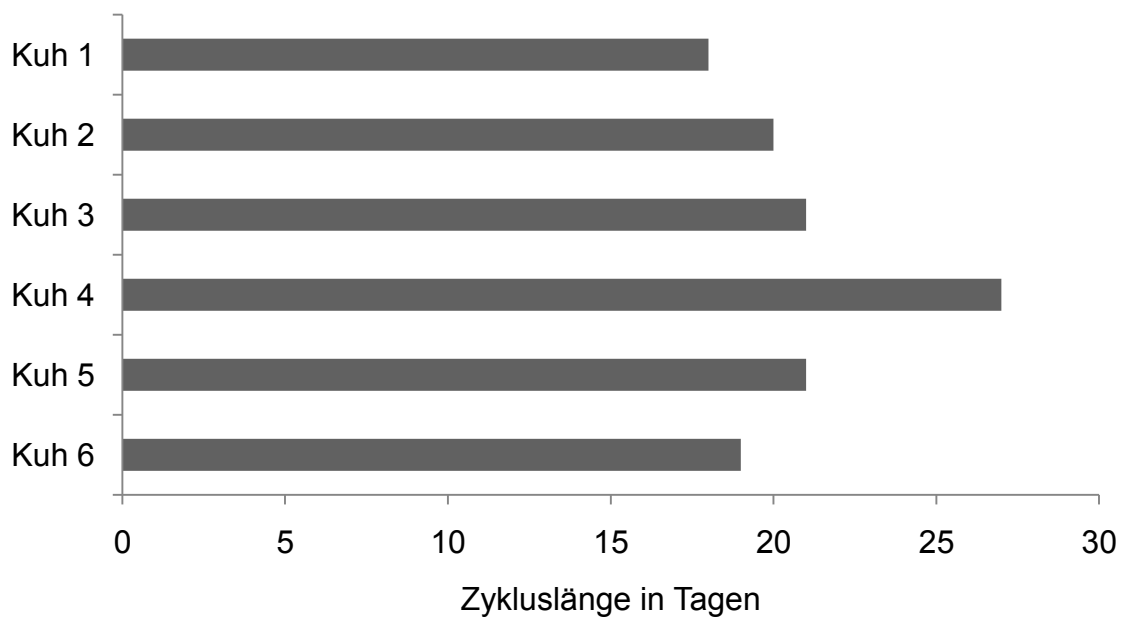


Abbildung 19: Vergleich der Zykluslängen in Kontrollzyklus 2. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

Anhang

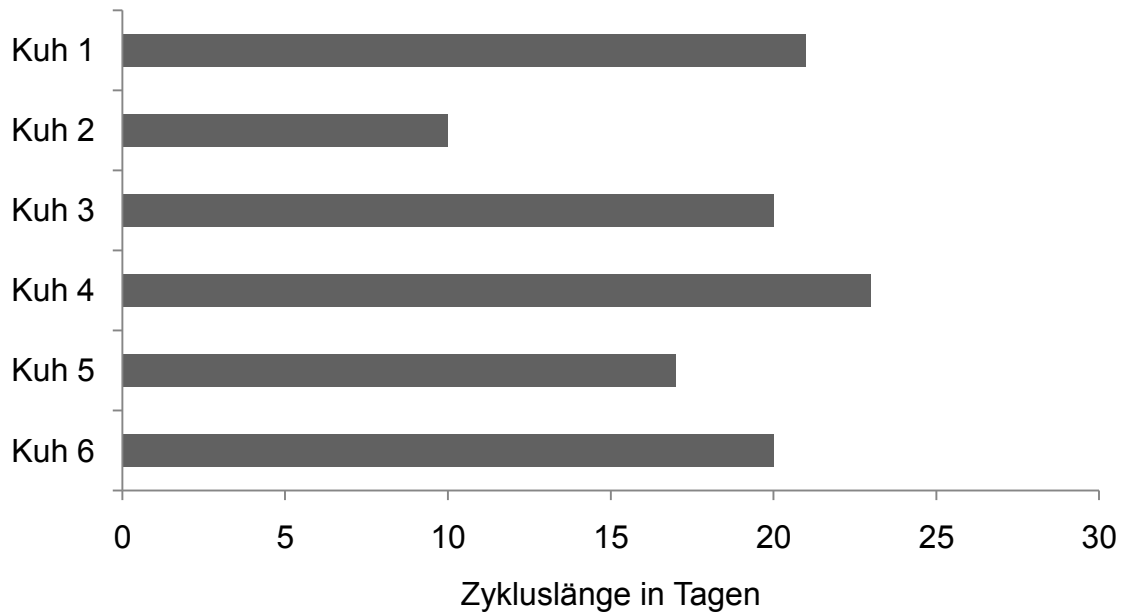


Abbildung 20: Vergleich der Zykluslängen in Kontrollzyklus 3. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

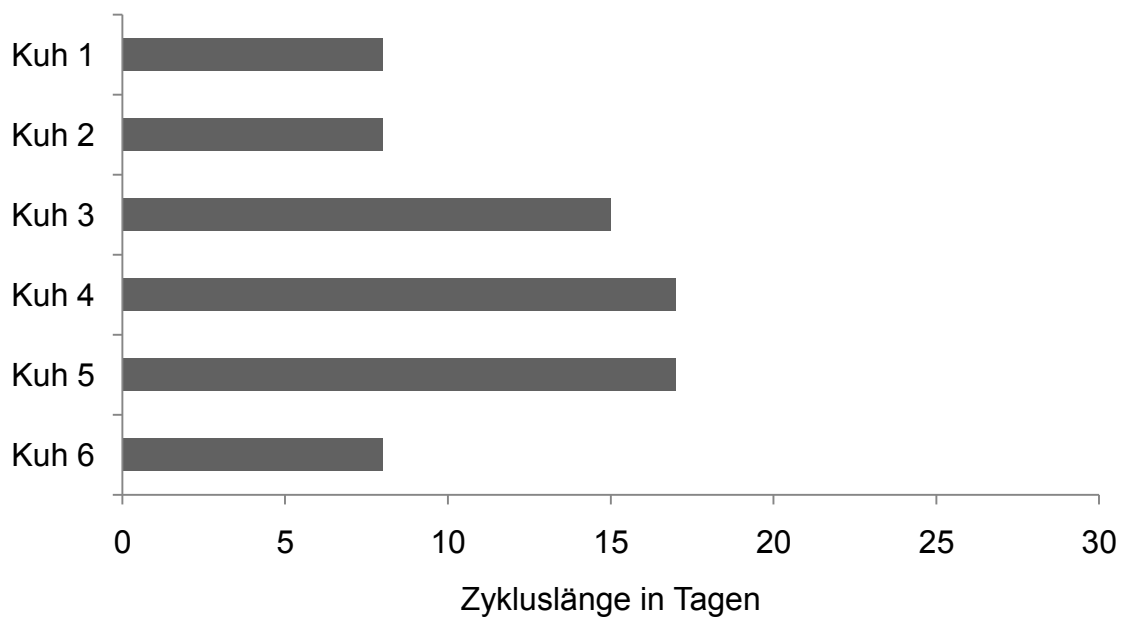


Abbildung 21: Vergleich der Zykluslängen in Behandlungsgruppe 1. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

Anhang

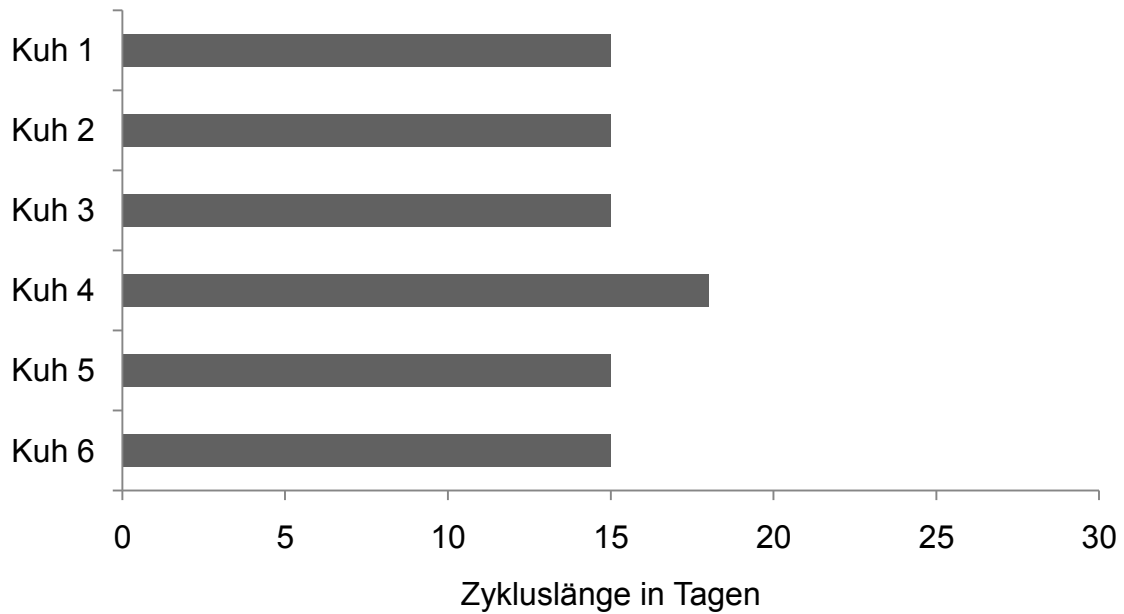


Abbildung 22: Vergleich der Zykluslängen in Behandlungsgruppe 2. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

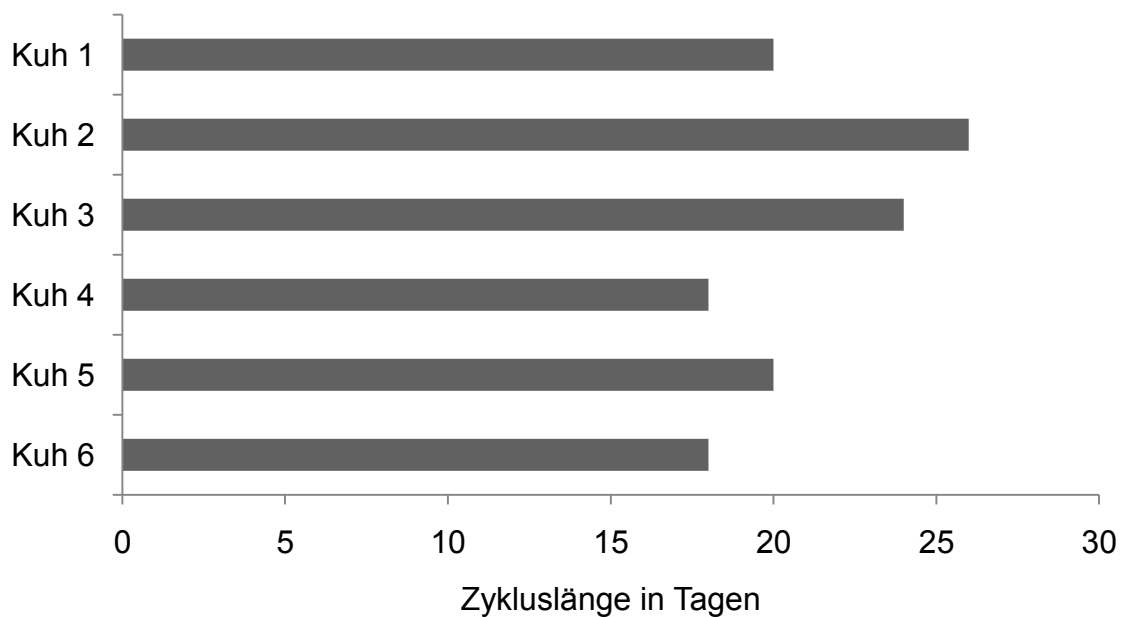


Abbildung 23: Vergleich der Zykluslängen in Behandlungsgruppe 3. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

Anhang

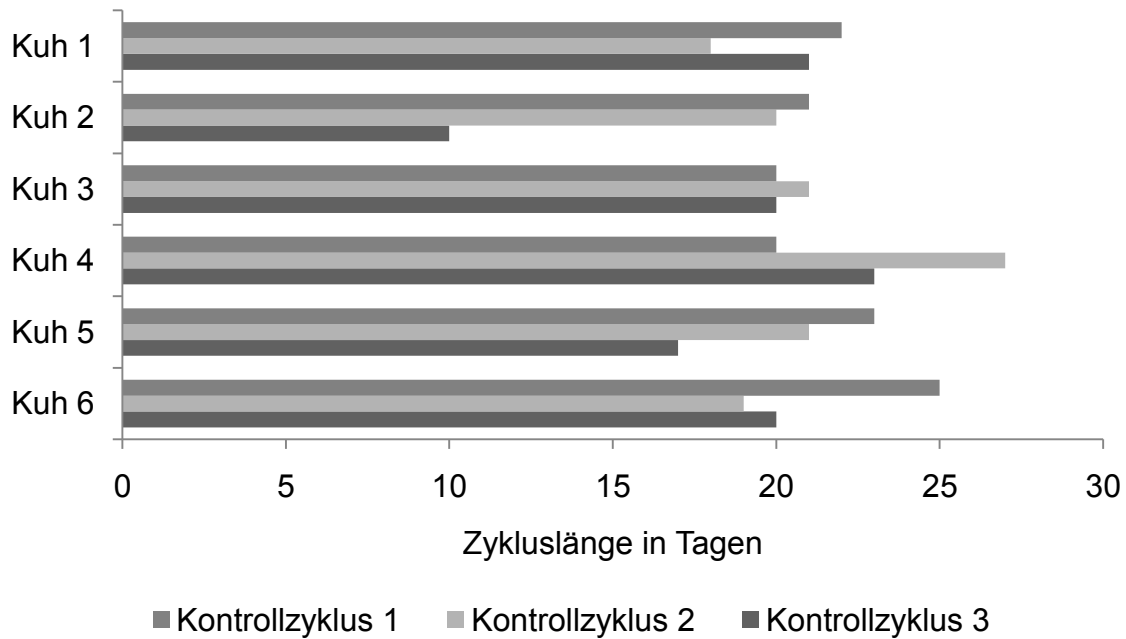


Abbildung 24: Zykluslängen in den Kontrollzyklen 1 bis 3 im Vergleich. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

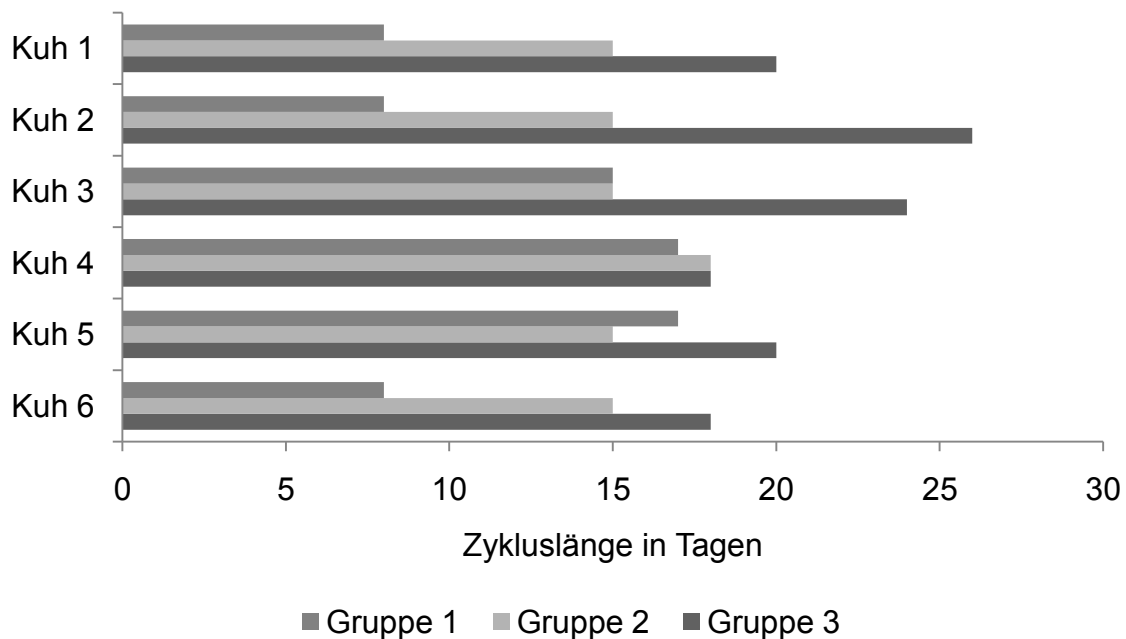


Abbildung 25: Zykluslängen in den Behandlungsgruppen 1 bis 3 im Vergleich. Dargestellt ist die Zykluslänge der Kühe in Tagen.

Anhang

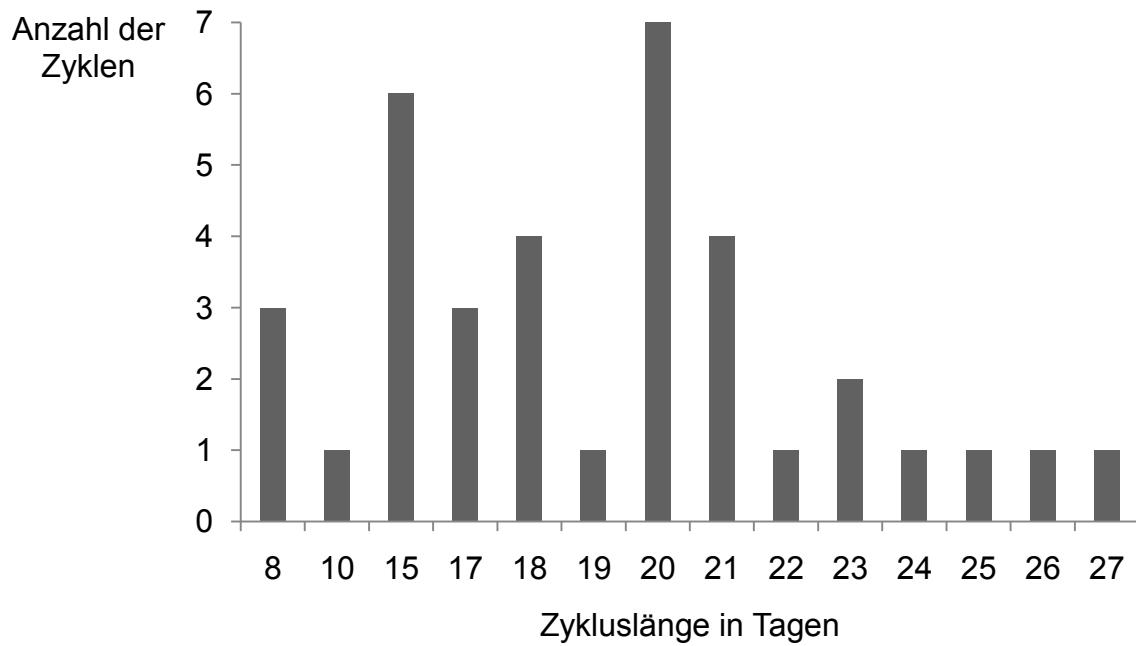


Abbildung 26: Verteilung der verschiedenen Zykluslängen während der Studie in 36 Zyklen bei sechs Kühen. Dargestellt ist die Anzahl des Auftretens einzelner Zykluslängen in Tagen.

8.3.2 Entwicklung der Follikelwellen

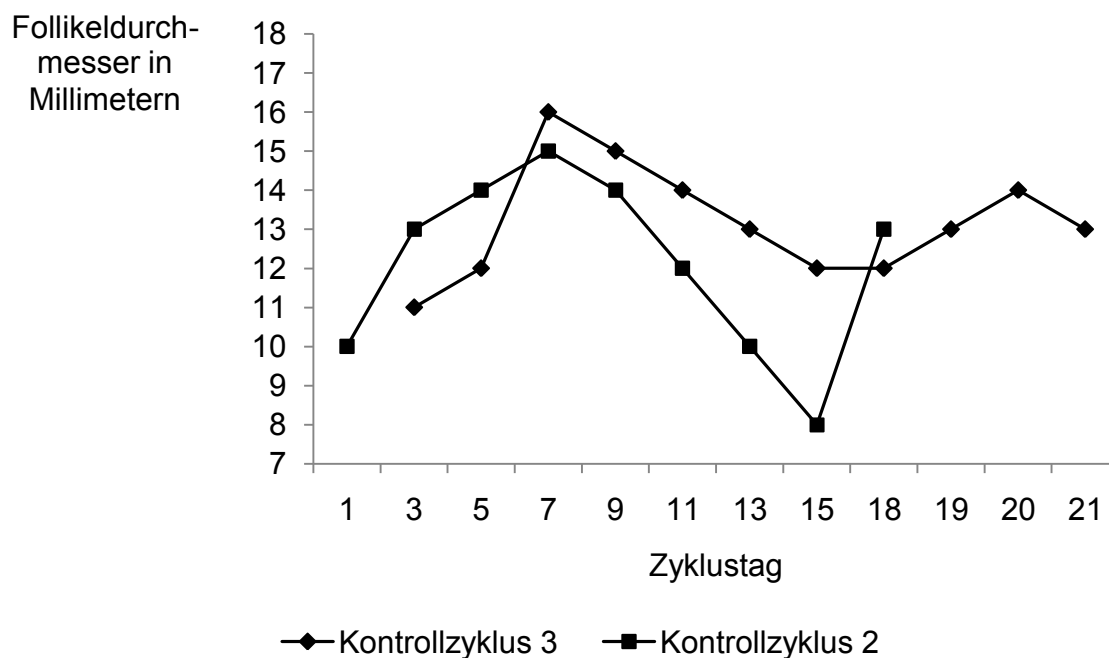


Abbildung 27: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 1 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

Anhang

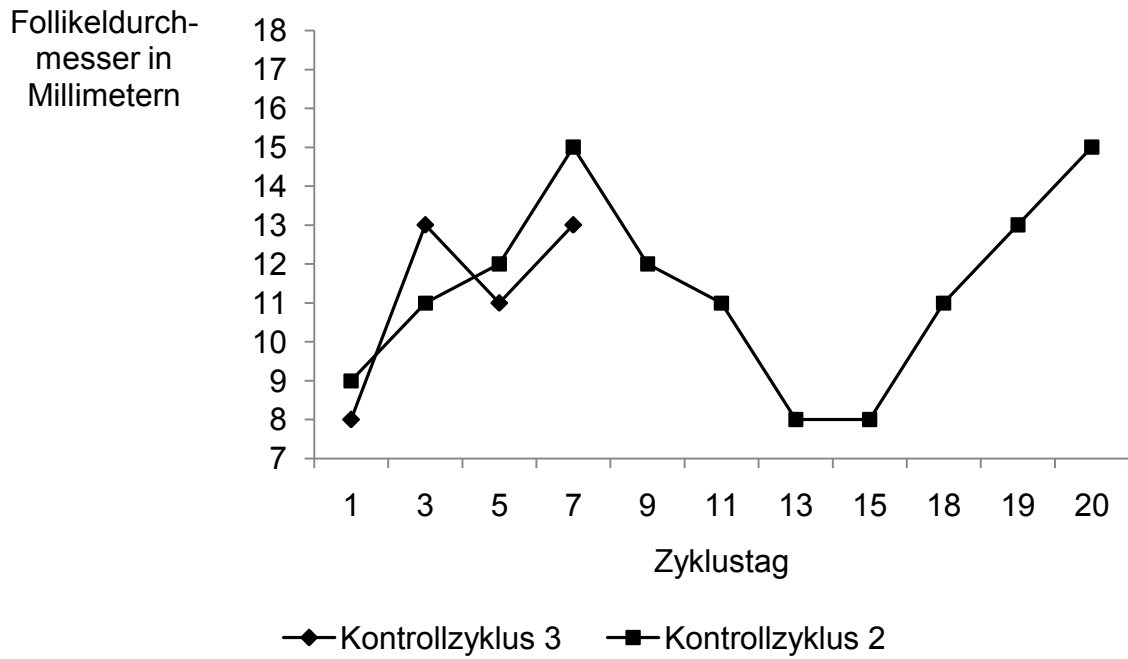


Abbildung 28: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 2 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

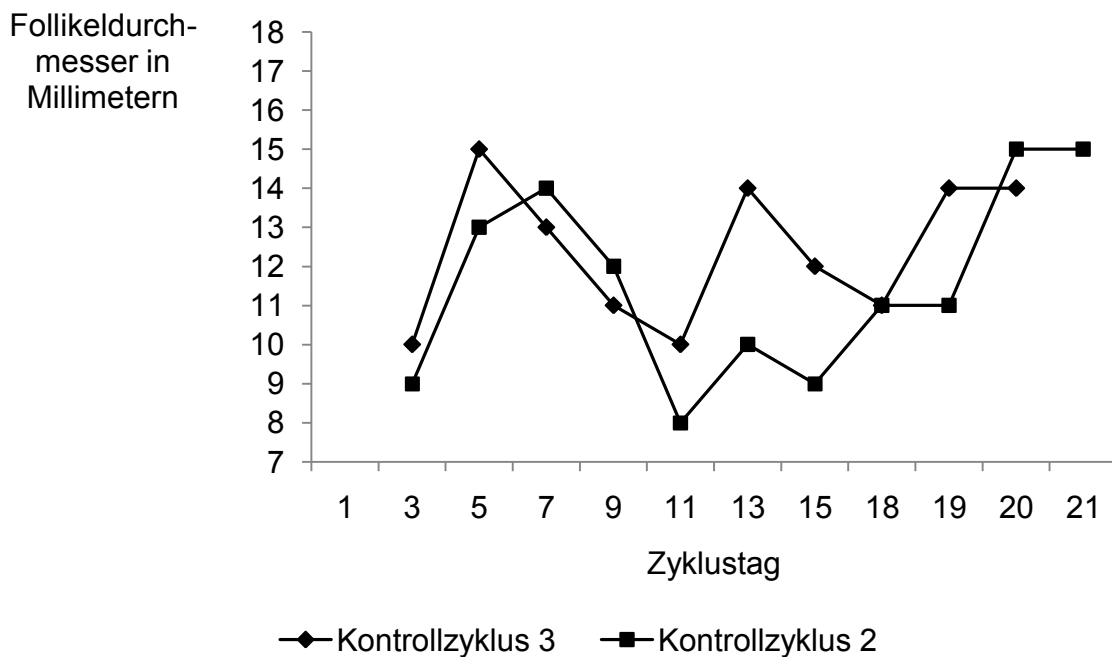


Abbildung 29: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 3 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

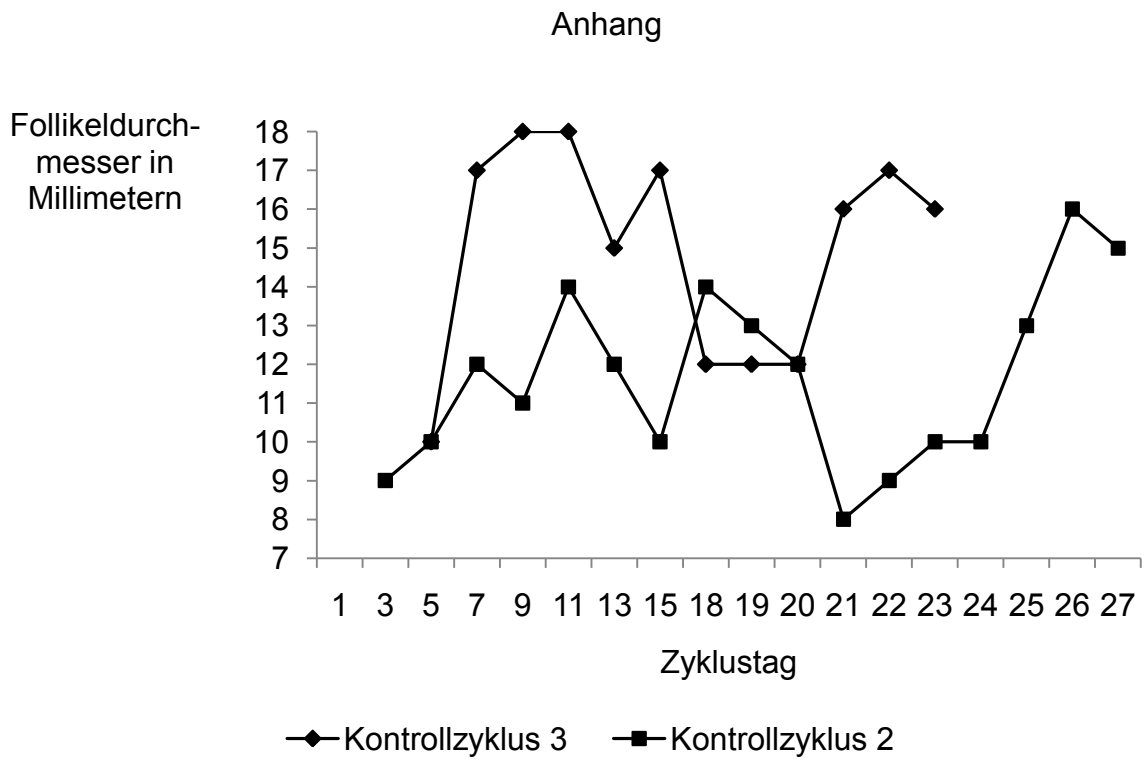


Abbildung 30: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 4 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

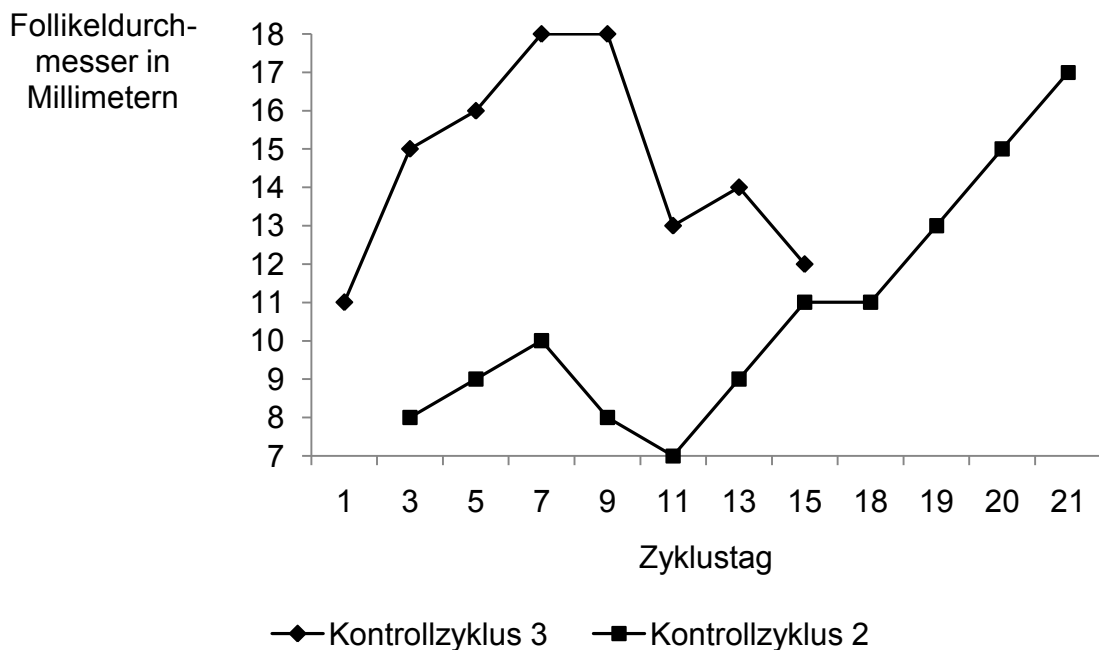


Abbildung 31: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 5 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

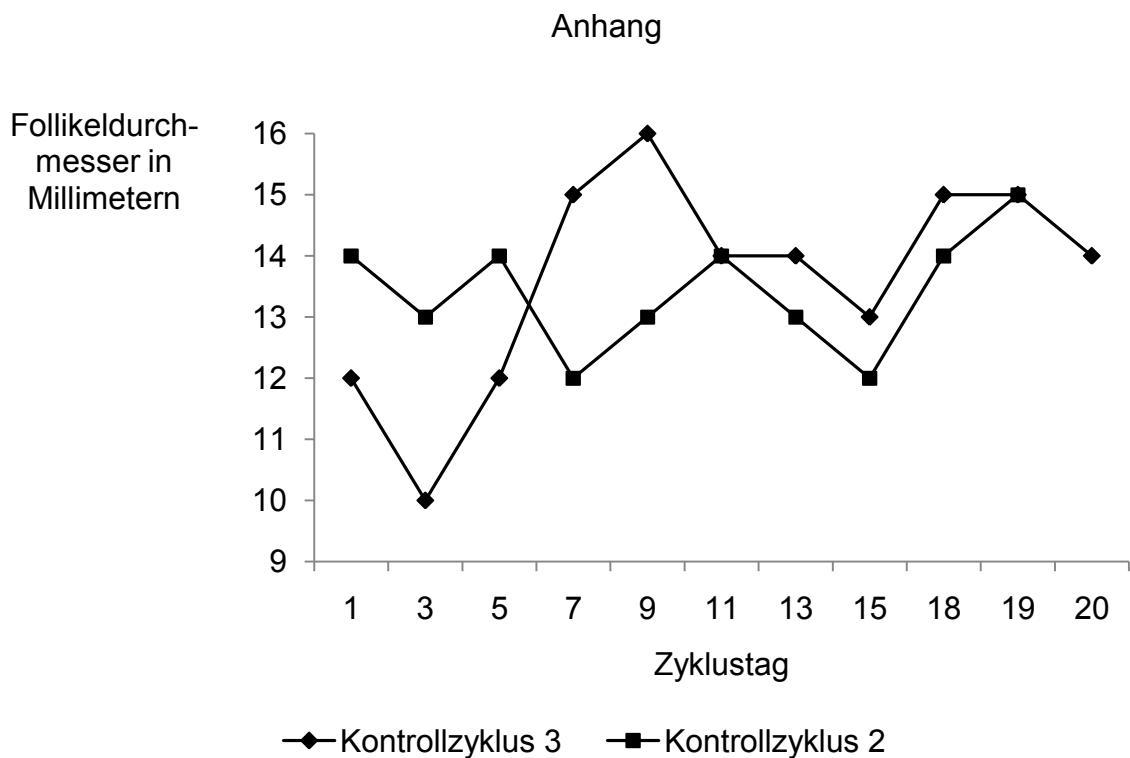


Abbildung 32: Verlauf der Anbildung der Follikelwellen bei Kuh 6 in den Kontrollzyklen 2 und 3. Dargestellt ist der Durchmesser des größten Follikels in Millimetern bezogen auf den Zyklustag.

Tabelle 31: Durchmesser des dominanten Follikels der einzelnen Wellen sowie des ovulatorischen Follikels. Dargestellt sind die maximalen Durchmesser in Millimetern.

	Kontrollzyklus 2			Kontrollzyklus 3		
	1. Welle	2. Welle	3. Welle	1. Welle	2. Welle	3. Welle
Kuh 1	15	13	-	16	14	-
Kuh 2	15	15	-	13	-	-
Kuh 3	14	10	15	15	14	14
Kuh 4	14	14	16	18	17	17
Kuh 5	10	11	17	16	18	12
Kuh 6	14	15	-	16	15	-

8.3.3 Endokrinologische Parameter

8.3.3.1 Progesteronkonzentration

Tabelle 32: Progesteronkonzentration von sechs Kühen am ersten Zyklustag in drei Kontrollzyklen und drei Behandlungsgruppen. Dargestellt ist die Konzentration in nmol/l.

	Kontroll- zyklus 1	Kontroll- zyklus 2	Kontroll- zyklus 3	Behandlungs- gruppe 1	Behandlungs- gruppe 2	Behandlungs- gruppe 3
Kuh 1	0,6	2,1	1,8	0,8	0,7	0,2
Kuh 2	2,5	0,7	2,8	0,7	0,5	1,0
Kuh 3	10,3	0,5	1,0	7,9	1,0	0,6
Kuh 4	0,4	0,8	0,9	0,7	0,6	0,7
Kuh 5	0,8	1,6	1,1	1,3	0,5	0,6
Kuh 6	0,8	0,8	1,1	0,7	2,5	0,5

Tabelle 33: Progesteronkonzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 1. Dargestellt ist die Konzentration in nmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 7) bis zum fünften Tag danach (Tag 12).

	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12
Kuh 1	13,5	1,8	1,0	1,4	2,8	3,0
Kuh 2	11,4	2,5	2,8	4,8	6,8	9,3
Kuh 3	22,7	2,5	1,0	0,9	0,6	0,4
Kuh 4	8,4	1,0	0,7	2,2	2,9	2,9
Kuh 5	12,9	2,3	1,0	1,1	2,1	3,5
Kuh 6	11,0	1,2	0,8	0,8	1,7	2,6

Tabelle 34: Progesteronkonzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 2. Dargestellt ist die Konzentration in nmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 14) bis zum fünften Tag danach (Tag 19).

	Tag 14	Tag 15	Tag 16	Tag 17	Tag 18	Tag 19
Kuh 1	19,5	3,0	1,8	1,6	2,6	3,6
Kuh 2	13,5	2,4	1,6	1,5	2,2	3,2
Kuh 3	19,8	2,7	1,0	1,1	1,6	2,2
Kuh 4	10,2	2,1	1,1	0,3	0,7	1,5
Kuh 5	19,5	2,6	1,4	1,2	2,0	2,6
Kuh 6	11,3	1,2	0,8	0,8	1,7	3,1

Anhang

Tabelle 35: Progesteronkonzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 3. Dargestellt ist die Konzentration in nmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 17) bis zum fünften Tag danach (Tag 22).

	Tag 17	Tag 18	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22
Kuh 1	11,7	2,1	1,3	1,2	2,1	2,9
Kuh 2	18,6	2,8	1,6	0,5	0,8	0,8
Kuh 3	36,5	2,4	1,2	1,0	1,3	7,4
Kuh 4	10,6	1,3	0,9	0,9	1,6	2,9
Kuh 5	18,4	2,2	1,5	1,0	1,1	2,2
Kuh 6	1,6	1,1	1,1	1,2	2,2	3,3

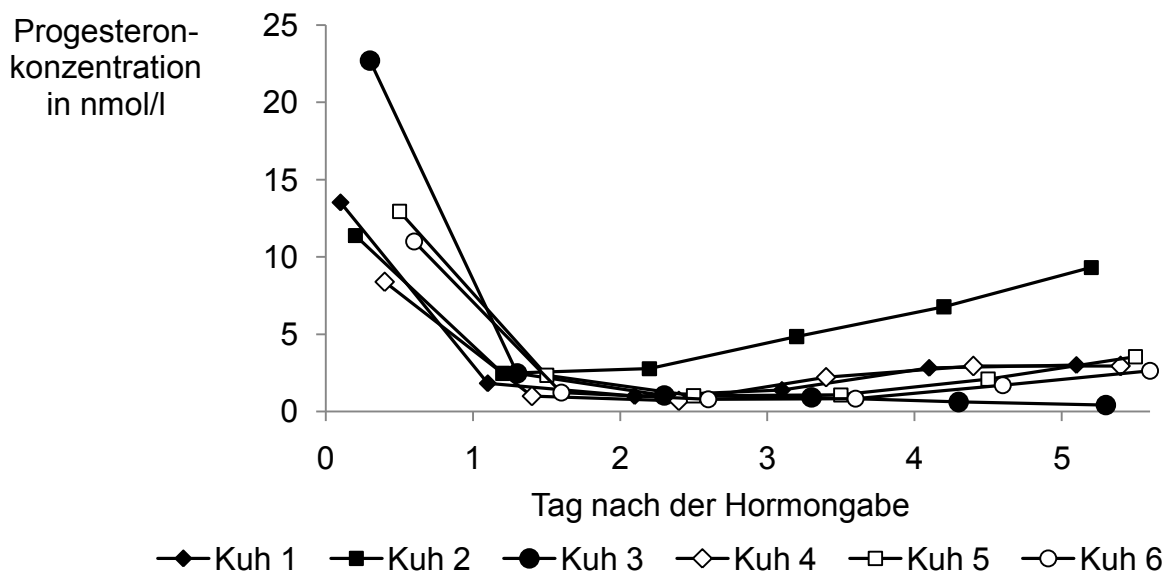


Abbildung 33: Verlauf der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation in Behandlungsgruppe 1. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in nmol/l nach Hormongabe am siebten Zyklustag.

Anhang

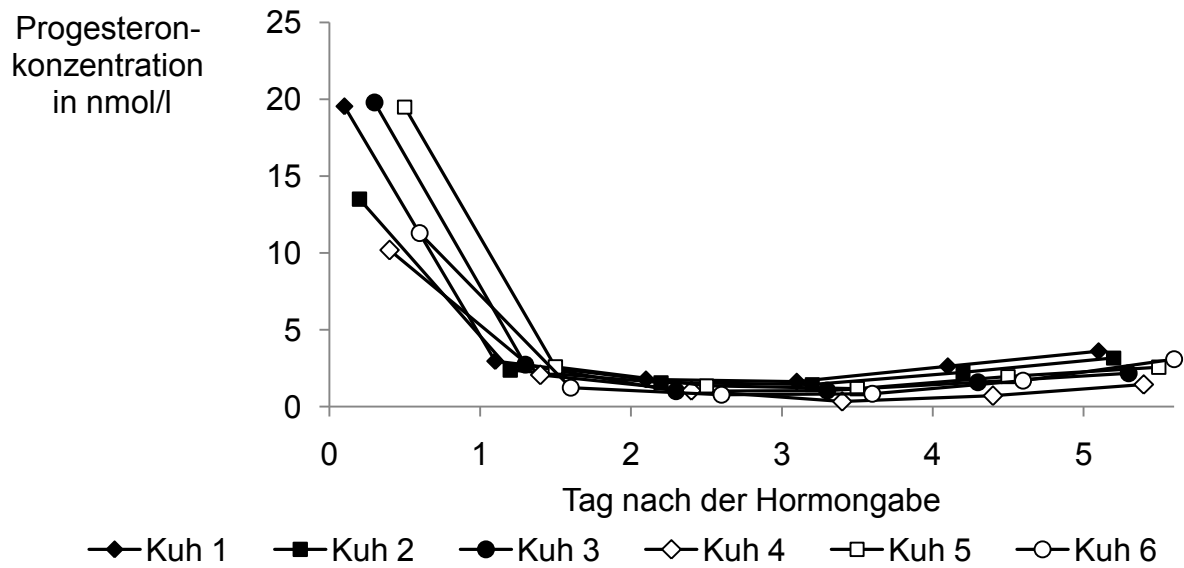


Abbildung 34: Verlauf der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation in Behandlungsgruppe 2. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in nmol/l nach Hormongabe am 14. Zyklustag.

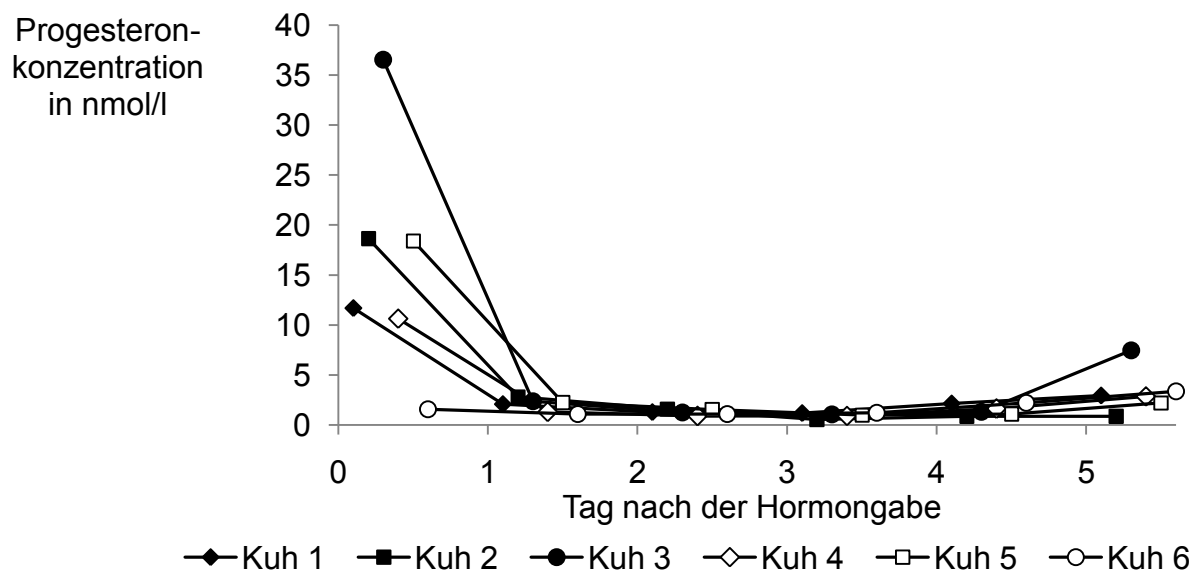


Abbildung 35: Verlauf der Progesteronkonzentration nach der Hormonapplikation in Behandlungsgruppe 3. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in nmol/l nach Hormongabe am 17. Zyklustag.

8.3.3.2 Östradiol-17 β -Konzentration

Tabelle 36: Östradiol-17 β -Konzentration von sechs Kühen am ersten Zyklustag in drei Kontrollzyklen und drei Behandlungsgruppen. Dargestellt ist die Konzentration in pmol/l.

	Kontroll- zyklus 1	Kontroll- zyklus 2	Kontroll- zyklus 3	Behandlungs- gruppe 1	Behandlungs- gruppe 2	Behandlungs- gruppe 3
Kuh 1	20,6	38,2	20,6	16,1	8,8	38,2
Kuh 2	29,4	10,3	<7,3	<7,3	7,3	32,3
Kuh 3	25,0	20,6	<7,3	29,4	13,2	8,8
Kuh 4	19,1	16,1	<7,3	22,0	26,4	<7,3
Kuh 5	11,7	23,5	29,4	17,6	16,1	32,3
Kuh 6	14,7	14,7	8,8	20,6	16,1	29,4

Tabelle 37: Östradiol-17 β -Konzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 1. Dargestellt ist die Konzentration in pmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 7) bis zum fünften Tag danach (Tag 12).

	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12
Kuh 1	11,7	<7,3	<7,3	19,1	14,7	23,5
Kuh 2	7,3	7,3	<7,3	8,8	<7,3	7,3
Kuh 3	20,6	27,9	29,4	25,0	27,9	41,1
Kuh 4	17,6	29,4	11,7	22,0	26,4	11,7
Kuh 5	23,5	11,7	25,0	25,0	30,8	32,3
Kuh 6	20,6	16,1	16,1	23,5	7,3	17,6

Tabelle 38: Östradiol-17 β -Konzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 2. Dargestellt ist die Konzentration in pmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 14) bis zum fünften Tag danach (Tag 19).

	Tag 14	Tag 15	Tag 16	Tag 17	Tag 18	Tag 19
Kuh 1	14,7	13,2	20,6	8,8	16,1	26,4
Kuh 2	10,3	7,3	7,3	<7,3	<7,3	7,3
Kuh 3	10,3	<7,3	<7,3	<7,3	14,7	22,0
Kuh 4	23,5	<7,3	8,8	10,3	11,7	16,1
Kuh 5	20,6	35,2	27,9	35,2	27,9	16,1
Kuh 6	14,7	13,2	14,7	<7,3	14,7	19,1

Tabelle 39: Östradiol-17 β -Konzentration von sechs Kühen in Behandlungsgruppe 3. Dargestellt ist die Konzentration in pmol/l vom Tag der Hormongabe (Tag 17) bis zum fünften Tag danach (Tag 22).

	Tag 17	Tag 18	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22
Kuh 1	22,0	14,7	22,0	20,6	38,2	35,2
Kuh 2	26,4	19,1	20,6	27,9	23,5	13,2
Kuh 3	16,1	14,7	17,6	8,8	11,7	23,5
Kuh 4	11,7	20,6	<7,3	<7,3	26,4	26,4
Kuh 5	32,3	19,1	16,1	29,4	29,4	33,8
Kuh 6	11,7	8,8	8,8	16,1	11,7	16,1

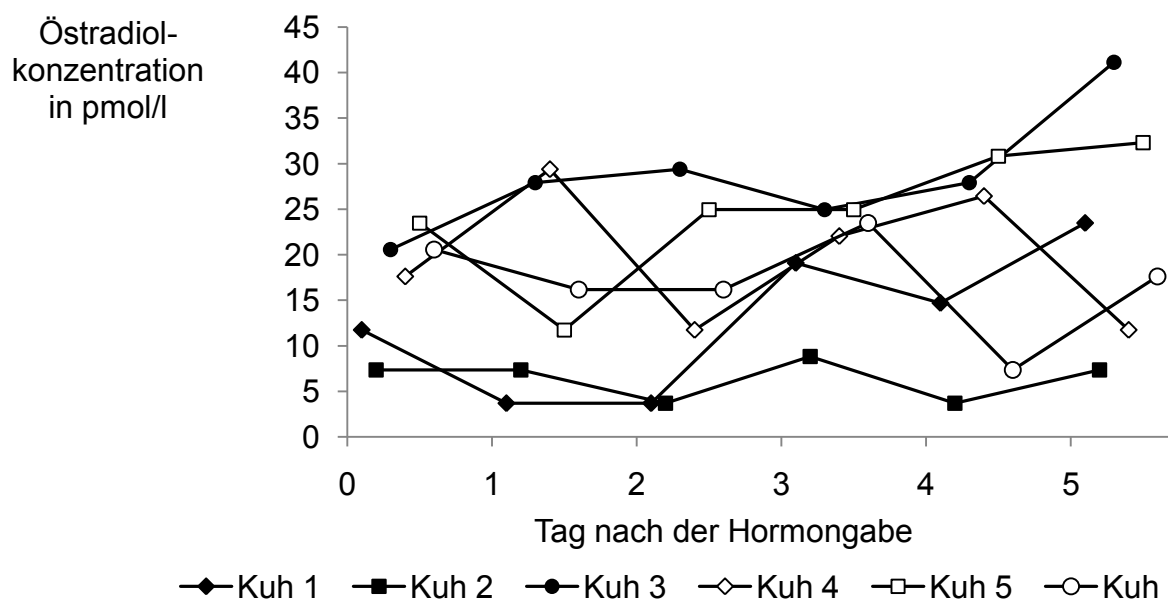


Abbildung 36: Verlauf der Östradiol-17 β -Konzentration nach Hormonapplikation in der Behandlungsgruppe 1. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in pmol/l nach Hormongabe am siebten Zyklustag.

Anhang

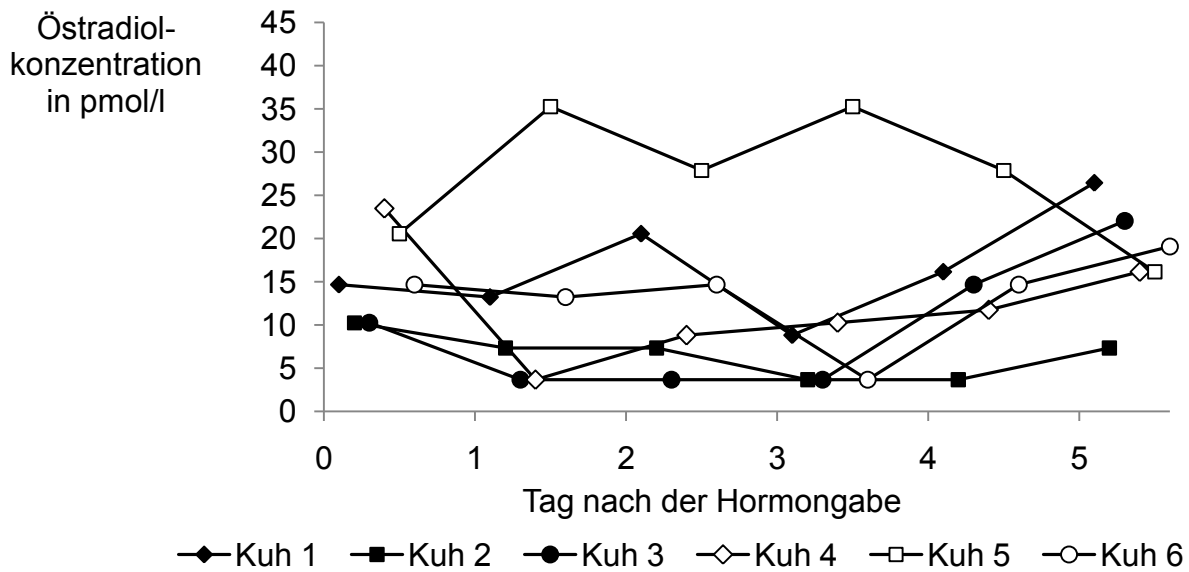


Abbildung 37: Verlauf der Östradiol-17 β -Konzentration nach Hormonapplikation in der Behandlungsgruppe 2. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in pmol/l nach Hormongabe am 14. Zyklustag.

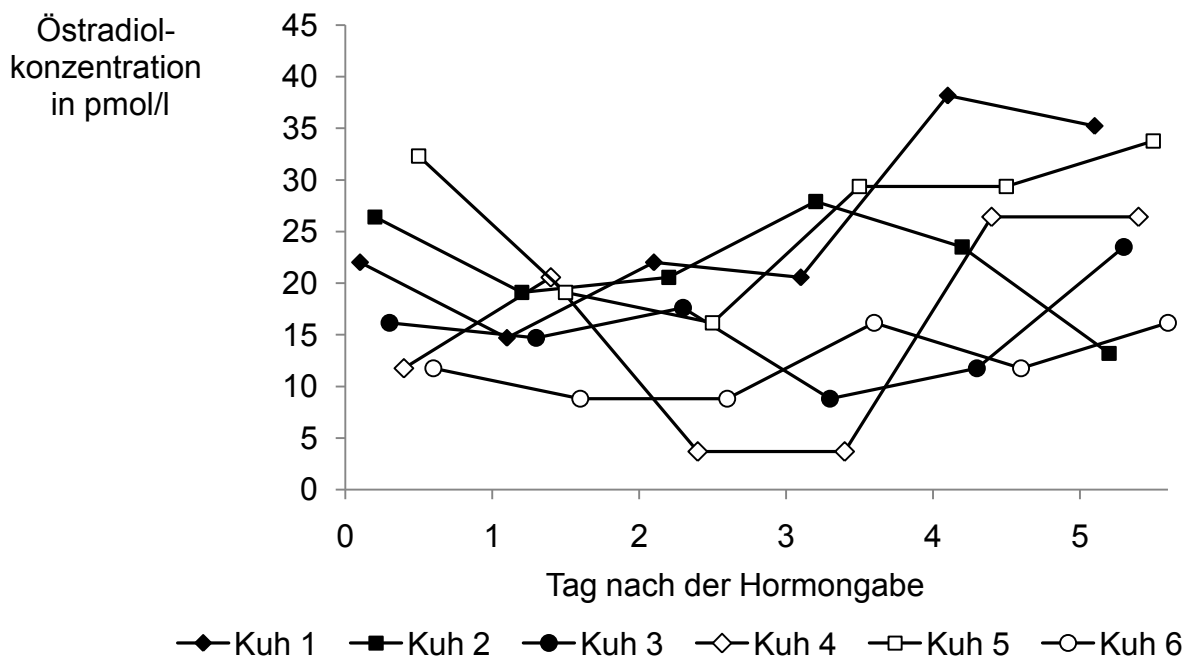


Abbildung 38: Verlauf der Östradiol-17 β -Konzentration nach Hormonapplikation in der Behandlungsgruppe 3. Dargestellt ist die Serumkonzentration der sechs Kühe in pmol/l nach Hormongabe am 17. Zyklustag.

9 Literaturverzeichnis

ACOSTA TJ, YOSHIKAWA N, OHTANI M, MIYAMOTO A (2002): Local changes in blood flow within the early and midcycle corpus luteum after prostaglandin F₂ alpha injection in the cow. *Biol Reprod* 66, 651-658

AMBROSE DJ, SCHMITT EJ, LOPES FL, MATTOS RC, THATCHER WW (2004): Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F₂alpha, with or without exogenous progesterone. *Can Vet J* 45, 931-937

ARAUJO RR, GINTHER OJ, FERREIRA JC, PALHAO MM, BEG MA, WILTBANK MC (2009): Role of follicular estradiol-17beta in timing of luteolysis in heifers. *Biol Reprod* 81, 426-437

AROSH JA, BANU SK, KIMMINS S, CHAPDELAINE P, MACLAREN LA, FORTIER MA (2004): Effect of interferon-tau on prostaglandin biosynthesis, transport, and signaling at the time of maternal recognition of pregnancy in cattle: evidence of polycrine actions of prostaglandin E₂. *Endocrinology* 145, 5280-5293

ATKINS JA, BUSCH DC, BADER JF, KEISLER DH, PATTERSON DJ, LUCY MC, SMITH MF (2008): Gonadotropin-releasing hormone-induced ovulation and luteinizing hormone release in beef heifers: Effect of day of the cycle. *J Anim Sci* 86, 83-93

BAH MM, ACOSTA TJ, PILAWSKI W, DEPTULA K, OKUDA K, SKARZYNSKI DJ (2006): Role of intraluteal prostaglandin F₂ (alpha), progesterone and oxytocin in basal and pulsatile progesterone release from developing bovine corpus luteum. *Prostaglandins* 79, 218-229

BARTOLOME JA, ARCHBALD LF, MORRESEY P, HERNANDEZ J, TRAN T, KELBERT D, LONG K, RISCO CA, THATCHER WW (2000): Comparison of synchronization of ovulation and induction of estrus as therapeutic strategies for bovine ovarian cysts in the dairy cow. *Theriogenology* 53, 815-825

BARTOLOME A, SOZZI A, MCHALE J, SWIFT K, KELBERT D, ARCHBALD LF, THATCHER WW (2005a): Resynchronization of ovulation and timed insemination in lactating dairy cows III. Administration of GnRH 23 days post AI and ultrasonography for nonpregnancy diagnosis on day 30. *Theriogenology* 63, 1643-1658

BARTOLOME JA, MELENDEZ P, KELBERT D, SWIFT K, MCHALE J, HERNANDEZ J, SILVESTRE F, RISCO CA, ARTECHE AC, THATCHER WW, ARCHBALD LF (2005b): Strategic use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) to increase pregnancy rate and reduce pregnancy loss in lactating dairy cows subjected to synchronization of ovulation and timed insemination. *Theriogenology* 63, 1026-1037

BARTOLOME JA, KAMIMURA S, SILVESTRE F, ARTECHE AC, TRIGG T, THATCHER WW (2006): The use of a deslorelin implant (GnRH agonist) during the late embryonic period to reduce pregnancy loss. *Theriogenology* 65, 1443-1453

BEAL WE, MILVAE RA, HANSEL W (1980): Oestrous cycle length and plasma progesterone concentrations following administration of prostaglandin F-2 alpha early in the bovine oestrous cycle. *J Reprod Fertil* 59, 393-396

BELTMAN ME, ROCHE JF, LONERGAN P, FORDE N, CROWE MA (2009): Evaluation of models to induce low progesterone during the early luteal phase in cattle. *Theriogenology* 72, 986-992

BISHOP DK, WETTEMANN RP, YELICH JV, SPICER LJ (1996): Ovarian response after gonadotropin treatment of heifers immunized against gonadotropin-releasing hormone. *J Anim Sci* 74, 1092-1097

BOGACKI M, SILVIA WJ, REKAWIECKI R, KOTWICA J (2002): Direct inhibitory effect of progesterone on oxytocin-induced secretion of prostaglandin F (2alpha) from bovine endometrial tissue. *Biol Reprod* 67, 184-188

BORMAN JM, RADCLIFF RP, MCCORMACK BL, KOJIMA FN, PATTERSON DJ, MACMILLAN KL, LUCY MC (2003): Synchronisation of oestrus in dairy cows using

prostaglandin F₂alpha, gonadotrophin-releasing hormone, and oestradiol cypionate. Anim Reprod Sci 76, 163-176

BRIDGES GA, PORTILLO GE, DE ARAUJO JW, THATCHER WW, YELICH JV (2005): Efficacy of either a single or split treatment of PGF₂alpha after a 14 day melengestrol acetate treatment to synchronize estrus and induce luteolysis in Bos indicus x Bos taurus heifers. Theriogenology 64, 344-362

BURNS DS, JIMENEZ-KRASSEL F, IRELAND JLH, KNIGHT PG, IRELAND JJ (2005): Numbers of antral follicles during follicular waves in cattle: Evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals, and an inverse association with serum follicle-stimulating hormone concentrations. Biol Reprod 73, 54-62

CARROLL DJ, PIERSON RA, HAUSER ER, GRUMMER RR, COMBS DK (1990): Variability of ovarian structures and plasma progesterone profiles in dairy cows with ovarian cysts. Theriogenology 34, 349-370

CELIK HA, AYDIN I, SENDAG S, DINC DA (2005): Number of follicular waves and their effect on pregnancy rate in the cow. Reprod Domest Anim 40, 704-708

CHENAULT JR, THATCHER WW, KALRA PS, ABRAMS RM, WILCOX CJ (1975): Transitory changes in plasma progestins, estradiol, and luteinizing hormone approaching ovulation in the bovine. J Dairy Sci 58, 709-717

COLAZO MG, REE TO, EMMANUEL DG, AMBROSE DJ (2009): Plasma luteinizing hormone concentrations in cows given repeated treatments or three different doses of gonadotropin releasing hormone. Theriogenology 71, 984-992

CROWE MA, GOULDING D, BAGUISI A, BOLAND MP, ROCHE JF (1993): Induced ovulation of the first postpartum dominant follicle in beef suckler cows using a GnRH analogue. J Reprod Fertil 99, 551-555

CROWE MA, ENRIGHT WJ, ROCHE JF (1995): Effects of single or primary plus booster prostaglandin F2 alpha immunization regimens on immune, ovarian, and growth responses of heifers. J Anim Sci 73, 2406-2417

DAVIS TL, MUSSARD ML, JIMENEZ-SEVERIANO H, ENRIGHT WJ, KINDER JE (2003): Chronic treatment with an agonist of gonadotropin-releasing hormone enhances luteal function in cattle. Biol Reprod 69, 398-403

DEJARNETTE JM, SALVERSON RR, MARSHALL CE (2001): Incidence of premature estrus in lactating dairy cows and conception rates to standing estrus or fixed-time inseminations after synchronization using GnRH and PGF (2alpha). Anim Reprod Sci 67, 27-35

DEJARNETTE JM, MARSHALL CE (2003): Effects of pre-synchronization using combinations PGF (2alpha) and (or) GnRH on pregnancy rates of Ovsynch- and Cosynch-treated lactating Holstein cows. Anim Reprod Sci 77, 51-60

DISKIN MG, AUSTIN EJ, ROCHE JF (2002): Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. Dom Anim Endocrinol 23, 211-228

D'OCCHIO MJ, GIFFORD DR, EARL CR, WEATHERLY T, VON RECHENBERG W (1989): Pituitary and ovarian responses of post-partum acyclic beef cows to continuous long-term GnRH and GnRH agonist treatment. J Reprod Fertil 85, 495-502

DREWS S (2006): Effekte zweier verschiedener Programme zur Ovulationssynchronisation in der Therapie von Ovarialzysten beim Rind. Diss Med Vet, Tiho Hannover

ETHERINGTON WG, BOSU WT, MARTIN SW, COTE JF, DOIG PA, LESLIE KE (1984): Reproductive performance in dairy cows following postpartum treatment with gonadotrophin releasing hormone and/or prostaglandin: a field trial. Can J Comp Med 48, 245-250

FERNANDES P, TEIXEIRA AB, CROCCI AJ, BARROS CM (2001): Timed artificial insemination in beef cattle using GnRH agonist, PGF2alpha and estradiol benzoate (EB). *Theriogenology* 55, 1521-1532

FRANCO M, BLOCK J, JOUSAN FD, DE CASTRO E PAULA LA, BRAD AM, FRANCO JM, GRISEL F, MONSON RL, RUTLEDGE JJ, HANSEN PJ (2006a): Effect of transfer of one or two in vitro-produced embryos and post-transfer administration of gonadotropin releasing hormone on pregnancy rates of heat-stressed dairy cattle. *Theriogenology* 66, 224-233

FRANCO M, THOMPSON PM, BRAD AM, HANSEN PJ (2006b): Effectiveness of administration of gonadotropin-releasing hormone at Days 11, 14 or 15 after anticipated ovulation for increasing fertility of lactating dairy cows and non-lactating heifers. *Theriogenology* 66, 945-954

FRICKE PM, GUENTHER JN, WILTBANK MC (1998): Efficacy of decreasing the dose of GnRH used in a protocol for synchronization of ovulation and timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology* 50, 1275-1284

GALVAO KN, FRAJBLAT M, BRITTIN SB, BUTLER WR, GUARD CL, GILBERT RO (2009): Effect of prostaglandin F2alpha on subclinical endometritis and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci* 92, 4906-4913

GINTHER OJ, KASTELIC JP, KNOPF L (1989a): Intraovarian relationship among dominant and subordinate follicles and the corpus luteum in heifers. *Theriogenology* 32, 787-795

GINTHER OJ, KNOPF L, KASTELIC JP (1989b): Temporal associations among ovarian events in cattle during oestrus cycles with two and three follicular waves. *J Reprod Fertil* 87, 223-230

GINTHER OJ, SILVA LA, ARAUJO RR, BEG MA (2007): Temporal associations among pulses of 13,14-dihydro-15-keto-PGF2alpha, luteal blood flow, and luteolysis in cattle. *Biol Reprod* 76, 506-513

GINTHER OJ, ARAUJO RR, PALHAO MP, RODRIGUES BL, BEG MA (2009): Necessity of sequential pulses of prostaglandin F₂alpha for complete physiologic luteolysis in cattle. Biol Reprod 80, 641-648

GLENCROSS RG, MUNRO IB, SENIOR BE, POPE GS (1973): Concentrations of oestradiol-17 beta, oestrone and progesterone in jugular venous plasma of cows during the oestrus cycle and in early pregnancy. Acta Endocrinol 73, 374-384

GLENCROSS RG, ESSLEMONT RJ, BRYANT MJ, POPE GS (1981): Relationships between the incidence of pre-ovulatory behaviour and the concentrations of oestradiol-17 β and progesterone in bovine plasma. Appl Anim Ethol 7, 141-148

GLENCROSS RG, POPE GS (1981): Concentrations of oestradiol-17 β and progesterone in the plasma of dairy heifers before and after cloprostenol-induced and natural luteolysis and during early pregnancy. Anim Reprod Sci 4, 93-106

GROEGER S (2008): Untersuchungen zur Beeinflussung des Ovulationszeitpunktes beim laktierenden Rind durch intravenöse Glukoseinfusionen im Proöstrus. Diss Med Vet, JLU Gießen

GRUNERT E (1982a): Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) und Gonadotropine. In: GRUNERT E, BECHTOLD M (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Parey-Verlag, Berlin, 225-229

GRUNERT E (1982b):. In: Zentral-hypophysär bedingte Störungen der Ovarfunktion. GRUNERT E, BECHTOLD M (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Parey-Verlag, Berlin, 159-188

GRUNERT E (1982c): Prostaglandin F₂a (PGF₂a). In: GRUNERT E, BECHTOLD M (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Parey-Verlag, Berlin, 234-248

GRUNERT E (1982d): Sexualzyklus. In: GRUNERT E, BECHTOLD M (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Parey-Verlag, Berlin, 53-63

GRUNERT E (1982e): Azyklie. In: GRUNERT E, BECHTOLD M (Hrsg.): Fertilitätsstörungen beim weiblichen Rind. Parey-Verlag, Berlin, 204-207

GUAY P, LAMOTHE P (1980): Metritis following parturition: serum progesterone and 17 beta-oestradiol levels. The significance of the corpus luteum and the advisability of using a luteolytic agent as a treatment. Can Vet J 21, 18-20

GÜMEN A, SEGUIN B (2003): Ovulation rate after GnRH or PGF2alpha administration in early postpartum dairy cows. Theriogenology 60, 341-348

HANSEN TR, RANDEL RD, SEGERSON EC JR, RUTTER LM, HARMS PG (1987): Corpus luteum function following spontaneous or prostaglandin-induced estrus in Brahman cows and heifers. J Anim Sci 65, 524-533

HEUWIESER W, TENHAGEN BA, TISCHER M, LÜHR J, BLUM H (2000): Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. Vet Rec 146, 338-341

HOCKETT ME, ROHRBACH NR, SCHRICK FN (2004): Alterations in embryo development in progestogen-supplemented cows administered prostaglandin F2alpha. Prostaglandins 73, 227-236

HOWARD HJ, BRITT JH (1990): Prostaglandin F-2 alpha causes regression of an hCG-induced corpus luteum before day 5 of its lifespan in cattle. J Reprod Fertil 90, 245-253

HOWARD JM, MANZO R, DALTON JC, FRAGO F, AHMADZADEH A (2006): Conception rates and serum progesterone concentration in dairy cattle administered gonadotropin releasing hormone 5 days after artificial insemination. Anim Reprod Sci 95, 224-233

HUXSOLL CC, PRICE EO, ADAMS TE (1998): Testis function, carcass traits, and aggressive behavior of beef bulls actively immunized against gonadotropin-releasing hormone. J Anim Sci 76, 1760-1766

JAEGER JR, TURNER HA, STORMSHAK F (1987): Gonadotropin releasing hormone-induced secretion of luteinizing hormone during the milk-ejection reflex in the postpartum beef cow. *J Anim Sci* 65, 543-547

JOHNSON SK, DEL VECCHIO RP, TOWNSEND EC, INSKEEP EK (1992): Role of prostaglandin F₂ alpha in follicular development and subsequent luteal life span in early postpartum beef cows. *Dom Anim Endocrinol* 9, 49-56

KAIM M, BLOCH A, WOLFENSON D, BRAW-TAL R, ROSENBERG M, VOET H, FOLMAN Y (2003): Effects of GnRH administered to cows at the onset of estrus on timing of ovulation, endocrine responses, and conception. *J Dairy Sci* 86, 2012-2021

KASIMANICKAM R, DAY ML, RUDOLPH JS, HALL JB, WHITTIER WD (2009): Two doses of prostaglandin improve pregnancy rates to timed-AI in a 5-day progesterone-based synchronization protocol in beef cows. *Theriogenology* 71, 762-767

KASK K, GUSTAFSSON H, GUNNARSSON A, KINDAHL H (2000): Induction of parturition with prostaglandin F₂ alpha as a possible model to study impaired reproductive performance in the dairy cow. *Anim Reprod Sci* 59, 129-139

KERI G, HORVATH A, NIKOLICS K, TEPLAN I (1985): In the central role of GnRH in the regulation of reproductive functions: mechanism of action and practical results. *J Steroid Biochem* 23, 719-723

KESLER DJ, GARVERICK HA, CAUDLE AB, BIERSchWAL CJ, ELMORE RG, YOUNGQUIST RS (1978): Clinical and endocrine responses of dairy cows with ovarian cysts to GnRH and PGF₂alpha. *J Anim Sci* 46, 719-725

KHARCHE SD, SRIVASTAVA SK (2007): Dose dependent effect of GnRH analogue on pregnancy rate of repeat breeder crossbred cows. *Anim Reprod Sci* 99, 196-201

KIM UH, SUH GH, NAM HW, KANG HG, KIM IH (2005): Follicular wave emergence, luteal function and synchrony of ovulation following GnRH or estradiol benzoate in a CIDR-treated, lactating Holstein cows. *Theriogenology* 63, 260-268

KNOPF L, KASTELIC JP, SCHALLENBERGER E, GINTHER OJ (1989): Ovarian follicular dynamic in heifers: test of two-wave hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. Dom Anim Endocrinol 6, 111-119

KORZEKWA AJ, JAROSZEWSKI JJ, WOCLAWEK-POTOCKA I, BAH MM, SKARZYNSKI DJ (2008): Luteolytic effect of prostaglandin F 2 alpha on bovine corpus luteum depends on cell composition and contact. Reprod Dom Anim 43, 464-472

KOTWICA J, SKARZYNSKI D, MISZKIEL G, MELIN P, OKUDA K (1999): Oxytocin modulates the pulsatile secretion of prostaglandin F2alpha in initiated luteolysis in cattle. Res Vet Sci 66, 1-5

LAMMING GE, MCLEOD BJ (1988): Continuous infusion of GnRH reduces the LH response to an intravenous GnRH injection but does not inhibit endogenous LH secretion in cows. J Reprod Fertil 82, 237-246

LEVY N, KOBAYASHI S, ROTH Z, WOLFENSON D, MIYAMOTO A, MEIDAN R (2000): Administration of prostaglandin f2 alpha during the early bovine luteal phase does not alter the expression of ET-1 and of its type A receptor: a possible cause for corpus luteum refractoriness. Biol Reprod 63, 377-382

LOPEZ-GATIUS F, LOPEZ-BEJAR M (2002): Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. Theriogenology 58, 1337-1348

LOPEZ-GATIUS F, SANTOLARIA P, MARTINO A, DELETANG F, DE RENSIS F (2006): The effects of GnRH treatment at the time of AI and 12 days later on reproductive performance of high producing dairy cows during the warm season in northeastern Spain. Theriogenology 65, 820-830

LUCY MC, STEVENSON JS (1986): Gonadotropin-releasing hormone at estrus: luteinizing hormone, estradiol, and progesterone during the periestrual and postinsemination periods in dairy cattle. Biol Reprod 35, 300-311

MADGWICK S, EVANS AC, BEARD AP (2005): Treating heifers with GnRH from 4 to 8 weeks of age advanced growth and the age at puberty. *Theriogenology* 63, 2323-2333

MANERA M, ROBBE D, GROTTA L, DEMONTIS MP, GIAMMARINO A (2009): Evaluation of in vitro GnRH effects on spontaneous contractions of the bovine myometrium. *Vet Res Commun* 33, 193-196

MANN GE, LAMMING GE (2000): Effect of continuous infusion of a GnRH agonist (Buserelin) on ovarian hormone secretion and estrous cycle length in cows. *Theriogenology* 54, 219-227

MARTIN TL, SWANSON LV, APPELL LH, ROWE KE, STORMSHAK F (1990): Response of the bovine corpus luteum to increased secretion of luteinizing hormone induced by exogenous gonadotropin releasing hormone. *Dom Anim Endocrinol* 7, 27-34

MEJIA M, LACAU-MENGIDO IM (2005): Endometritis treatment with a PGF₂α analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. *Theriogenology* 63, 1266-1276

MELLENDEZ P, MCHALE J, BARTOLOME J, ARCHBALD LF, DONOVAN GA (2004): Uterine involution and fertility of holstein cows subsequent to early postpartum PGF₂α treatment for acute puerperal metritis. *J Dairy Sci* 87, 3238-3246

MEYER JP, RADCLIFF RP, RHOADS ML, BADER JF, MURPHY CN, LUCY MC (2007): Timed artificial insemination of two consecutive services in dairy cows using prostaglandin F₂α and gonadotropin-releasing hormone. *J Dairy Sci* 90, 691-698

MILVAE RA, MURPHY BD, HANSEL W (1984): Prolongation of the bovine estrous cycle with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Biol Reprod* 31, 664-670

MOLLER K, FIELDEN ED (1981): Pre-mating injection of an analogue of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and pregnancy rates to first insemination. *NZ Vet J* 29, 214-215

MONNOYER S, GUYONNET J, TOUTAIN PL (2004): A preclinical pharmacokinetic / pharmacodynamic approach to determine a dose of GnRH, for treatment of ovarian follicular cyst in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 27, 527-535

NETT TM, CERMAK D, BRADEN T, MANNS J, NISWENDER G (1988): Pituitary receptors for GnRH and estradiol, and pituitary content of gonadotropins in beef cows. II. Changes during the postpartum period. *Dom Anim Endocrinol* 5, 81-89

ODDE KG, WARDS HS, KIRACOFE GH, MCKEE RM, KITTOCK RJ (1980): Short estrous cycles and associated serum progesterone levels in beef cows. *Theriogenology* 14, 105-112

PADULA AM, BORMAN JM, WRIGHT PJ, MACMILLAN KL (2002): Temporary suppression of pulsatile LH release following a single injection of a GnRH agonist (deslorelin) in ovariectomised Holstein dairy cows. *Anim Reprod Sci* 70, 37-47

PADULA AM, MCGOWAN MR, MACMILLAN KL (2003): Absorbable deslorelin implants (Ovuplant) prolong postpartum anestrus in early ovulating dairy cows. *Theriogenology* 60, 1227-1238

PADULA AM, MACMILLAN KL (2005a): Observations on the reproductive effects of once or twice weekly injections for 6 weeks of the GnRH agonist deslorelin in the cow. *Anim Reprod Sci* 85, 223-230

PADULA AM, MACMILLAN KL (2005b): Reproductive performance of early postpartum Holstein cows where oestrus was synchronised following chronic GnRH agonist treatment. *Aust Vet J* 83, 163-167

PERRY GA, PERRY BL (2009): GnRH treatment at artificial insemination in beef cattle fails to increase plasma progesterone concentrations or pregnancy rates. *Theriogenology* 71, 775-779

PETERS AR, MARTINEZ TA, COOK AJ (2000): A meta-analysis of studies of the effect of GnRH 11-14 days after insemination on pregnancy rates in cattle. *Theriogenology* 54, 1317-1326

PETERS MW, PURSLEY JR (2003): Timing of final GnRH of the Ovsynch protocol affects ovulatory follicle size, subsequent luteal function, and fertility in dairy cows. *Theriogenology* 60, 1197-1204

PETERS AR (2005): Veterinary clinical application of GnRH - questions of efficacy. *Anim Reprod Sci* 88, 155-167

PURSLEY JR, MEE MO, WILTBANK MC (1995): Synchronization of ovulation in dairy cows using PGF 2a and GnRH. *Theriogenology* 44, 915-923

QUIRK SM, HICKEY GJ, FORTUNE JE (1986): Growth and regression of ovarian follicles during the follicular phase of the oestrus cycle in heifers undergoing spontaneous and PGF₂ α induced luteolysis. *J Reprod Fertil* 77, 211-219

RABIEE A, MACMILLAN K, SCHWARZENBERGER F, THALLER D, RATHBONE M, TRIGG T (2001): Suppression of ovarian progesterone production in dairy cows using an implant of GnRH-agonist (deslorelin) for the purpose of evaluating progesterone metabolism. *Aust Vet J* 79, 690-694

RAJAMAHENDRAN R, AMBROSE JD, SCHMITT EJ, THATCHER MJ, THATCHER WW (1998): Effects of buserelin injection and deslorelin (GnRH-agonist) implants on plasma progesterone, LH, accessory CL formation, follicle and corpus luteum dynamics in Holstein cows. *Theriogenology* 50, 1141-1155

RANTALA MH, KATILA T, TAPONEN J (2009a): Effect of time interval between prostaglandin F (2 α) and GnRH treatments on occurrence of short estrous cycles in cyclic dairy heifers and cows. *Theriogenology* 71, 930-938

RANTALA MH, PELTONIEMI OA, KATILA T, TAPONEN J (2009b): Effect of GnRH dose on occurrence of short oestrous cycles and LH response in cyclic dairy heifers. *Reprod Dom Anim* 44, 647-652

REDMER DA, GRAZUL AT, KIRSCH JD, REYNOLDS LP (1988): Angiogenic activity of bovine corpora lutea at several stages of luteal development. *J Reprod Fertil* 82, 627-634

RETTMER I, STEVENSON JS, CORAH LR (1992): Endocrine responses and ovarian changes in inseminated dairy heifers after an injection of a GnRH agonist 11 to 13 days after estrus. *J Anim Sci* 70, 508-517

RICHARDSON AM, HENSLEY BA, MARPLE TJ, JOHNSON SK, STEVENSON JS (2002): Characteristics of estrus before and after first insemination and fertility of heifers after synchronized estrus using GnRH, PGF₂(alpha), and progesterone. *J Anim Sci* 80, 2792-2800

RIVERA H, STERRY RA, FRICKE PM (2006): Presynchronization with gonadotropin-releasing hormone does not improve fertility in Holstein heifers. *J Dairy Sci* 89, 3810-3816

RODGER LD, STORMSHAK F (1986): Gonadotropin-releasing hormone-induced alteration of bovine corpus luteum function. *Biol Reprod* 35, 149-156

ROELOFS JB, BOUWMAN EG, DIELEMAN SJ, VAN EERDENBURG FJCM, KAALLANSBERGEN LMTE, SOEDE NM, KEMP B (2004): Influence of repeated rectal ultrasound examinations on hormone profiles and behaviour around oestrus and ovulation in dairy cattle. *Theriogenology* 62, 1337-1352

RYAN DP, RODRIGUEZ HF, THOMPSON DL JR, SAXTON AM, GODKE RA (1992): Luteal maintenance in cattle after conceptus death during the first trimester of gestation. *J Anim Sci* 70, 836-840

RYAN M, MIHM M, ROCHE JF (1998): Effect of GnRH given before or after dominance on gonadotrophin response and the fate of that follicle wave in postpartum dairy cows. J Reprod Fertil Abstr Ser 21:61

SALDARRIAGA JP, COOPER DA, CARTMILL JA, ZULUAGA JF, STANKO RL, WILLIAMS GL (2007): Ovarian, hormonal, and reproductive events associated with synchronization of ovulation and timed appointment breeding of Bos indicus-influenced cattle using intravaginal progesterone, gonadotropin-releasing hormone, and prostaglandin F2alpha. J Anim Sci 85, 151-162

SANGSRITAVONG S, COMBS DK, SARTORI R, ARMENTANO LE, WILTBANK MC (2002): High feed intake increases liver blood flow and metabolism of Progesterone and Estradiol-17 β in dairy cattle. J Dairy Sci 85, 2831-2842

SAVIO JD, KEENAN L, BOLAND MP, ROCHE JF (1988): Pattern of growth of dominant follicles during the oestrus cycle of heifers. J Reprod Fertil 83, 663-671

SCHNEIDER F, BELLMANN A, BECKER F, BAMBANG POERNOMO S, REHFELDT C, NURNBERG G, KANITZ W (2002): Gonadotropin release in periovulatory heifers after GnRH analogs measured by two types of immunoassays. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110, 235-244

SEIDEL (2007): Messung der LH-Konzentrationen nach exogen verabreichten Gonadotropin-Releasing-Hormon-Gaben in den ersten 10 Tagen post partum beim Rind unter Berücksichtigung des Schweregrades der Geburt. Diss Med Vet, JLU Gießen

SHIRASUNA K, ASAOKA H, ACOSTA TJ, WIJAYAGUNAWARDANE MP, OHTANI M, HAYASHI M, MATSUI M, MIYAMOTO A (2004): Real-time relationships in intraluteal release among Prostaglandin F2alpha, endothelin-1, and angiotensin II during spontaneous luteolysis in the cow. Biol Reprod 71, 1706-1711

SILVA E, STERRY RA, KOLB D, WILTBANK MC, FRICKE PM (2007): Effect of pretreatment with prostaglandin F_{2α} before resynchronization of ovulation on fertility of lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 90, 5509-5517

SILVESTRE FT, KAMIMURA S, ARTECHE AC, BARTOLOME J, PANCARCI SM, THATCHER WW (2009a): Reproductive responses following postpartum suppression of ovarian follicular development with a deslorelin implant during summer heat stress in lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 111, 320-337

SILVESTRE FT, RISCO CA, LOPEZ M, DE SA MJ, BILBY TR, THATCHER WW (2009b): Use of increasing doses of a degradable Deslorelin implant to enhance uterine involution in postpartum lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 116, 196-212

SIQUEIRA LG, TORRES CA, AMORIM LS, SOUZA ED, CAMARGO LS, FERNANDES CA, VIANA JH (2009): Interrelationships among morphology, echotexture, and function of the bovine corpus luteum during the estrous cycle. *Anim Reprod Sci* 115, 18-28

SIROIS J, FORTUNE JE (1988): Ovarian follicular dynamics during the estrous cycle in heifers monitored by real-time ultrasonography. *Biol Reprod* 39, 308-317

SMALL JA, AMBROSE JD, MCCAUGHEY WP, WARD DR, SUTHERLAND WD, GLOVER ND, RAJAMAHENDRAN R (2001): The effects of gonadotrophin releasing hormone in prostaglandin F_{2α}-based timed insemination programs for beef cattle. *Can J Anim Sci* 81, 335-343

SOUZA AH, AYRES H, FERREIRA RM, WILTBANK MC (2008): A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology* 70, 208-215

STELLFLUG JN, LOUIS TM, HAFS HD, SEGUIN BE (1975): Luteolysis, estrus and ovulation, and blood prostaglandin F after intramuscular administration of 15, 30 or 60 mg prostaglandin F_{2α}. *Prostaglandins* 9, 609-615

STERRY RA, WELLE ML, FRICKE PM (2006): Treatment with gonadotropin-releasing hormone after first timed artificial insemination improves fertility in noncycling lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 89, 4237-4245

STERRY RA, SILVA E, KOLB D, FRICKE PM (2009): Strategic treatment of anovular dairy cows with GnRH. *Theriogenology* 71, 534-542

STEVENS RD, SEGUIN BE, MOMONT HW (1993): Simultaneous Injection of PGF2a and GnRH into diestrous dairy cows delays return to estrus. *Theriogenology* 39, 373-380

STEVENSON JS, PHATAK AP, RETTMER I, STEWART RE (1993): Postinsemination administration of receptal: follicular dynamics, duration of cycle, hormonal responses, and pregnancy rates. *J Dairy Sci* 76, 2536-2547

STEVENSON JL, DALTON JC, SANTOS JE, SARTORI R, AHMADZADEH A, CHEBEL RC (2008): Effect of synchronization protocols on follicular development and estradiol and progesterone concentrations of dairy heifers. *J Dairy Sci* 91, 3045-3056

SZENCI O, BECKERS JF, SULON J, BEVERS MM, BORZSONYI L, FODOR L, KOVACS F, TAVERNE MA (2003): Effect of induction of late embryonic mortality on plasma profiles of pregnancy associated glycoprotein 1 in heifers. *Veterinary Journal* 165, 307-313

SZENCI O, TAKACS E, SULON J, DE SOUSA NM, BECKERS JF (2006): Evaluation of GnRH treatment 12 days after AI in the reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 66, 1811-1815

TAPONEN J, KATILA T, RODRIGUEZ-MARTINEZ H (1999): Induction of ovulation with gonadotropin-releasing hormone during proestrus in cattle: influence on subsequent follicular growth and luteal function. *Anim Reprod Sci* 55, 91-105

TAPONEN J, RODRIGUEZ-MARTINEZ H, KATILA T (2000): Administration of gonadotropin-releasing hormone during metoestrus in cattle: influence on luteal function and cycle length. *Anim Reprod Sci* 64, 161-169

TAPONEN J, KULCSARB M, KATILA T, KATAIB L, HUSZENICZAB G, RODRIGUEZ-MARTINEZC H (2002): Short estrous cycles and estrous signs after premature ovulations induced with cloprostenol and gonadotropin-releasing hormone in cyclic dairy cows. *Theriogenology* 58, 1291-1302

TAPONEN J, HJERPPE P, KOPRA E, RODRIGUEZ-MARTINEZ H, KATILA T, KINDAHL H (2003): Premature prostaglandin F₂ α secretion causes luteal regression in GnRH-induced short estrous cycles in cyclic dairy heifers. *Theriogenology* 60, 379-393

TENHAGEN BA, HEUWISER W (1999): Comparison of a conventional reproductive management programme based on rectal palpation and uterine treatment of endometritis with a strategic prostaglandin F₂ α programme. *J Vet Med* 46, 167-176

TENHAGEN BA, KUCHENBUCH S, HEUWIESER W (2005): Timing of ovulation and fertility of heifers after synchronization of oestrus with GnRH and prostaglandin F₂ α . *Reprod Dom Anim* 40, 62-67

THUMANN H (2011): Vergleich einer simultanen GnRH-Analogon/Prostaglandin F₂ α -Behandlung mit einer zeitlich versetzten Prostaglandin F₂ α /GnRH-Analogon-Gabe bei Milchkühen mit Azyklie und Ovarialzysten. *Diss Med Vet, JLU Gießen*

TOM JW, PIERSON RA, ADAMS GP (1998): Quantitative echotexture analysis of bovine corpora lutea. *Theriogenology* 49, 1345-1352

TOWNSON DH, TSANG PCW, BUTLER WR, FRAJBLAT M, GRIEL LC, JOHNSON CJ, MILVAE RA, NIKSIC GM, PATE JL (2002): Relationship of fertility to ovarian follicular waves before breeding in dairy cows. *J Anim Sci* 80, 1053-1058

TSAI SJ, WILTBANK MC (1998): Prostaglandin F₂α regulates distinct physiological changes in early and mid-cycle bovine corpora lutea. *Biol Reprod* 58, 346-352

TSAI SJ, KOT K, GINTHER OJ, WILTBANK MC (2001): Temporal gene expression in bovine corpora lutea after treatment with PGF₂α based on serial biopsies in vivo. *Reproduction* 121, 905-913

TWAGIRAMUNGU H, GUILBAULT LA, PROULX J, VILLENEUVE P, DUFOUR JJ (1992): Influence of an agonist of gonadotropin-releasing hormone (buserelin) on estrus synchronization and fertility in beef cows. *J Anim Sci* 70, 1904-1910

TWAGIRAMUNGU H, GUILBAULT LA, PROULX JG, DUFOUR JJ (1994): Influence of corpus luteum and induced ovulation on ovarian follicular dynamics in postpartum cyclic cows treated with buserelin and cloprostenol. *J Anim Sci* 72, 1796-1805

TWAGIRAMUNGU H, GUILBAULT LA, DUFOUR JJ (1995): Synchronization of ovarian follicular waves with a gonadotropin-releasing hormone agonist to increase the precision of estrus in cattle: a review. *J Anim Sci* 73, 3141-3151

VASCONCELOS JL, SILCOX RW, ROSA GJ, PURSLEY JR, WILTBANK MC (1999): Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. *Theriogenology* 52, 1067-1078

VASCONCELOS JLM, SANGSRITAVONG S, TSAI SJ, WILTBANK MC (2003): Acute reduction in serum progesterone concentrations after feed intake in dairy cows. *Theriogenology* 60, 795-807

VERONESI MC, KINDAHL H, GUSTAFSSON H, KORNMATITSUK B (2001): Effect of tetracosactid on post partum cyclicity in cows after induction of parturition with PGF₂ α. *Acta Vet Scand* 42, 243-250

VILLENEUVE P, DUFOUR JJ, GUILBAULT LA (1988): Influence of infusion of prostaglandin F₂ alpha (PGF₂ alpha) and weaning on surface and histologic populations of ovarian follicles in early postpartum beef cows. J Anim Sci 66, 3174-3184

WALDMANN A, KURYKIN J, JAAKMA U, KAART T, AIDNIK M, JALAKAS M, MAJAS L, PADRIK P (2006): The effects of ovarian function on estrus synchronization with PGF in dairy cows. Theriogenology 66, 1364-1374

WOLFENSON D, INBAR G, ROTH Z, KAIM M, BLOCH A, BRAW-TAL R (2004): Follicular dynamics and concentrations of steroids and gonadotropins in lactating cows and nulliparous heifers. Theriogenology 62, 1042-1055

YADAV VK, SUDHAGAR RR, MEDHAMURTHY R (2002): Apoptosis during spontaneous and prostaglandin F₂alpha-induced luteal regression in the buffalo cow (*Bubalus bubalis*): involvement of mitogen-activated protein kinases. Biol Reprod 67, 752-759

YADAV VK, LAKSHMI G, MEDHAMURTHY R (2005): Prostaglandin F₂alpha-mediated activation of apoptotic signaling cascades in the corpus luteum during apoptosis: involvement of caspase-activated DNase. J Biol Chem 280, 10357-10367

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den 28.09.2011

Sabrina Röskes

Danksagung

Danksagung

An erster Stelle danke ich Professor Dr. Axel Wehrend für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas, die Ausarbeitung des Probenplans und die Unterstützung bei allen aufkommenden wissenschaftlichen Fragestellungen. Des Weiteren sei ihm für das schnelle Korrekturlesen sowie für die stetige Motivation gedankt.

Dr. Stephan Groeger danke ich für die praktische Anleitung bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchungen und die Unterstützung bei allen Fragen rund um die Kuh.

Den Tierpflegern in der Klinik sei gedankt für das Versorgen der Kühe und die bereitwillige Mithilfe bei den Untersuchungen.

Bei Herrn Willi Damm und Frau Sabine Feller bedanke ich mich für die schnelle Auswertung der Blutproben.

Dr. Klaus Failing und Frau Marion Sparenberg sei gedankt für die zügige statistische Auswertung und die Geduld bei immer wieder aufkommenden Fragen.

Meiner Mutter und meinen Freunden danke ich für die Motivation und moralische Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den sieben Probandinnen Monique, Glorinette, Schula, Lyra, Receptal, Delay und Dörthe, die mich mit stoischer Ruhe von den ersten ungeschickten Schallversuchen bis zur letzten Blutprobe ertragen haben.